This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

UC-NRLF
B 3 745 890

FROM THE
LIBRARY OF
DR. JOS. O. HIRSCHFELDER

MEDICAL SCHOOL
LIBRARY

SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII

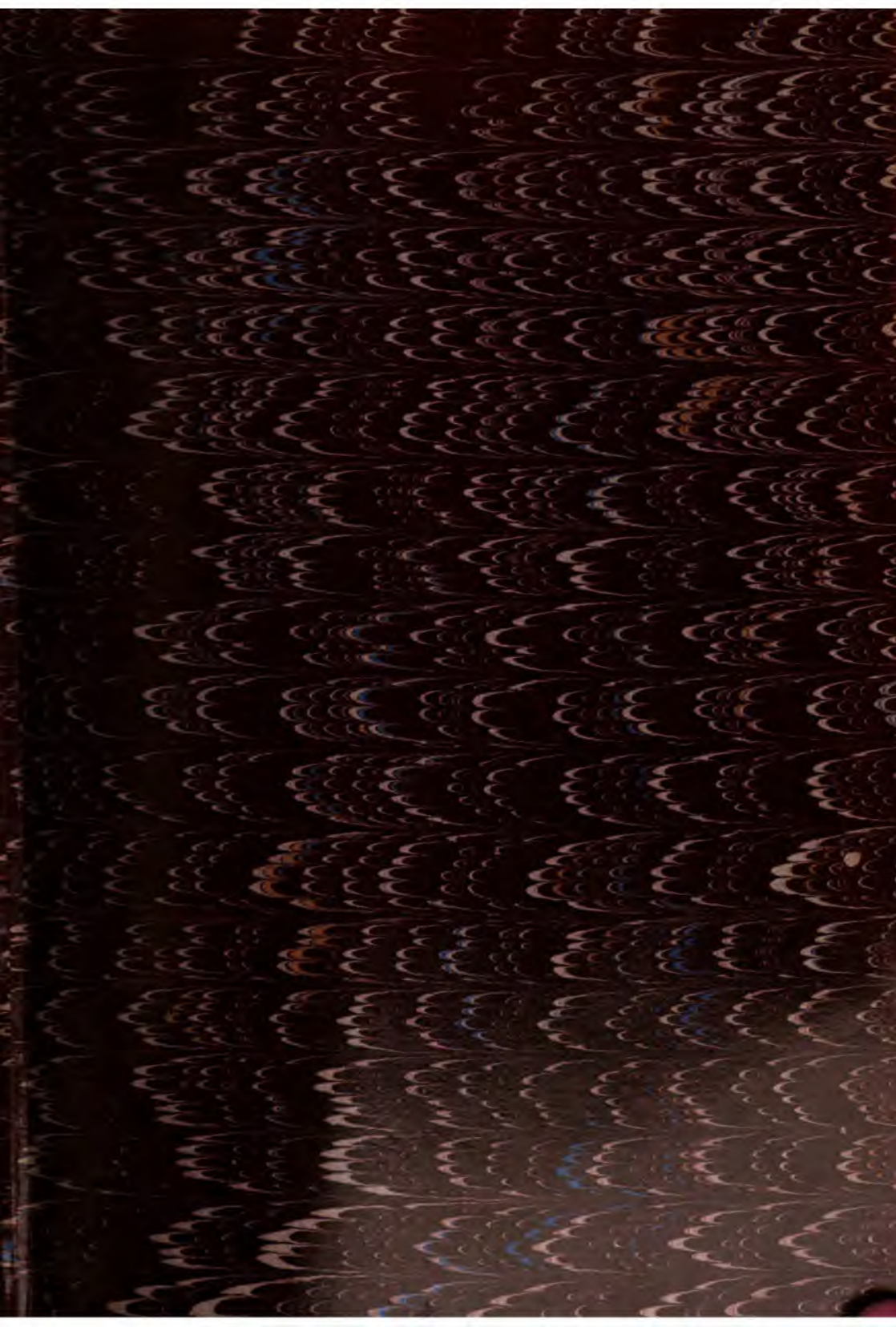
EX LIBRIS

FROM THE
LIBRARY OF
DR. JOS. O. HIRSCHFELDER

MEDICAL SCHOOL
LIBRARY

SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
MDCCCLXVIII
LVX
FIAT

EX LIBRIS



DEUTSCHES ARCHIV

FÜR

KLINISCHE MEDIZIN.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. E. AUFRECHT IN MAGDEBURG, PROF. V. BAUER IN MÜNCHEN, PROF. BAEUMLER IN FREIBURG, PROF. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. CURSCHMANN IN LEIPZIG, PROF. EBSTEIN IN GÖTTINGEN, PROF. EICHHORST IN ZÜRICH, PROF. ERB IN HEIDELBERG, PROF. DR. FIEDLER IN DRESDEN, PROF. FÜRBRINGER IN BERLIN, PROF. D. GERHARDT IN ERLANGEN, PROF. HELLER IN KIEL, PROF. HIS IN BASEL, PROF. F. A. HOFFMANN LEIPZIG, PROF. v. JAKSCH IN PRAG, PROF. v. JÜRGENSEN IN TÜBINGEN, PROF. v. KÉTLY IN IN BUDAPEST, PROF. KRAUS IN BERLIN, PROF. KREHL IN TÜBINGEN, PROF. LENHARTZ IN HAMBURG, PROF. v. LEUBE IN WÜRZBURG, PROF. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. LITTEN IN BERLIN, PROF. MANNKOPFF IN MARBURG, PROF. MARTIUS IN ROSTOCK, PROF. MATTHES IN JENA, PROF. v. MERING IN HALLE, DR. G. MERKEL IN NÜRNBERG, PROF. MORITZ IN GREIFSWALD, PROF. MOSLER IN GREIFSWALD, PROF. F. MÜLLER IN MÜNCHEN, PROF. NAUNYN IN STRASSBURG, PROF. v. NOORDEN IN FRANKFURT A. M., PROF. NOTHNAGEL IN WIEN, PROF. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. PRIBRAM IN PRAG, PROF. PURJESZ IN KLAUSENBURG, PROF. QUINCKE IN KIEL, PROF. RIEGEL IN GIESSEN, PROF. ROMBERG IN MARBURG, PROF. ROSENSTEIN IN LEIDEN, PROF. RUMPF IN BONN, PROF. SAHLI IN BERN, PROF. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. F. SCHULTZE IN BONN, PROF. SENATOR IN BERLIN, PROF. STINTZING IN JENA, PROF. v. STRÜMPELL IN BRESLAU, PROF. THOMA IN MAGDEBURG, PROF. THOMAS IN FREIBURG, PROF. UNVERRICHT IN MAGDEBURG, PROF. VIERORDT IN HEIDELBERG, DR. H. WEBER IN LONDON, PROF. TH. WEBER IN HALLE UND PROF. WEIL IN WIESBADEN

REDIGIERT

VON

DR. L. KREHL,
PROF. DER MEDIZINISCHEN KLINIK IN TÜBINGEN

DR. F. MORITZ,
PROF. DER MEDIZINISCHEN KLINIK IN GREIFSWALD

UND

DR. F. MÜLLER,
PROF. DER MEDIZINISCHEN KLINIK IN MÜNCHEN.

ACHTZIGSTER BAND.

MIT 40 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 4 TAFELN.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1904.

UNIV OF CALIF
MEDICAL SCHOOL

Inhalt des achtzigsten Bandes.

Erstes und Zweites (Doppel-) Heft

ausgegeben am 14. April 1904.

Seite

I. Die Homberger Trichinosisepidemie und die für Trichinosis pathognomonische Eosinophilie. Von Dr. Karl Schleip. Der mediz. Fakultät der Universität Freiburg i. Br. als Habilitationsschrift vorgelegt (Mit Tafel I.) 1

II. Aus dem pathologischen Institut in Leipzig. (Prof. Marchand.) Zur pathologischen Anatomie der Kapselbazillen-Pneumonie (nebst Anhang über Kapselbazillen-Meningitis). Von Dr. Ichijiro Kokawa aus Japan. (Mit Tafel II.) 39

III. Über multiple Arterienthrombose. Von Prof. Dr. med. Hermann Eichhorst in Zürich. (Mit Tafel III.) 75

IV. Über die differentielle Diagnose der gichtischen Tophi der Ohrmuschel. Von Wilhelm Ebstein in Göttingen. (Mit 2 Abbildungen.) 91

V. Aus der medizinischen Klinik zu Tübingen. Die Zuckerbildung aus Glyzerin. Von Prof Dr. H. Lüthje, I. Assistenten der Klinik. 98

VI. Aus der I. deutschen medizinischen Klinik in Prag. (Vorstand Hofr. Prof. Přibram). Über Hypoleukocytose beim Abdominaltyphus und anderen Erkrankungen. Von Ludwig Kast und Carl Gütig. (Mit 2 Kurven.) 105

VII. Aus dem Laboratorium der medizinischen Klinik zu Bonn (Dir. Geh.-Rat Prof. F. Schultze). Experimentelle Untersuchung über den Einfluß des Alkohols auf den Hirn-Rückenmarksdruck. Von Privatdozent Dr. Rudolf Finkelnburg, Assistenzarzt der medizinischen Klinik. (Mit 2 Kurven.) 130

VIII. Aus der Nervenpoliklinik von Professor Oppenheim zu Berlin. Zur Differentialdiagnose der extra- und intramedullären Rückenmarkstumoren. Von Dr. von Malaisé, Assistenzarzt der Poliklinik. 143

IX. Aus der medizinischen Klinik zu Königsberg i. Pr. (Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Lichtheim.) Über die Veränderungen der Milz bei perniziöser Anämie und einigen anderen Krankheiten. Von Dr. O. Kurpjuweit, Assistenzarzt. 168

X. Aus der medizinischen Klinik in Tübingen. Über die Spezifizität des Fibrinfermentes und seiner Vorstufen. Von Dr. Muraschew aus Moskau. 187

XI. Besprechungen.
Friedrich Müller, Allgemeine Pathologie der Ernährung. (F. Kraus, Berlin.) 199

Drittes und Viertes (Doppel-) Heft

ausgegeben am 27. Mai 1904.

XII. Aus der dermatologischen Klinik und dem physiologisch-chemischen Institute zu Breslau. Über den Hauttalg beim Gesunden und bei einigen Hauterkrankungen. Von Dr. P. Linser in Breslau. . . 201

XIII. Aus dem Heiliggeisthospital zu Frankfurt a. M.: medizin. Abteilung (Chefarzt Prof. Dr. Treupel). Über Urine und Urinsedimente bei normalen Personen, bei rheumatischen Erkrankungen und nach der

894

Seite

Einwirkung von Salizylpräparaten. Von Dr. Carl Klieneberger und Dr. Richard Oxenius. 225

XIV. Aus der medizinischen Klinik zu Tübingen. Über die Hauttemperatur des gesunden Menschen. Von Dr. J. Oehler, approbiertem Arzte in Stuttgart. (Mit Tafel IV.) 245

XV. Aus der medizinischen Klinik in Kiel. Die Typhusbewegung auf der medizinischen Klinik in Kiel von 1885—1902 nebst Bemerkungen über die Abkühlung durch Wasserkissen. Von Dr. Wilhelm Pfeiffer, ehemaligem Assistenten der Klinik. (Mit 2 Kurven.) 263

XVI. Aus der Universitätskinderklinik Heidelberg. (Direktor: Prof. O. Vierordt) Über Pseudoaszites als Folgezustand chronischer Enteritis. Von L. Tobler, 1. Assistenten der Klinik. (Mit 9 Abbildungen.) 288

XVII. Aus der medizinischen Poliklinik zu Jena. (Direktor: Prof. Dr. Matthes.) Über die Viskosität des menschlichen Blutes bei Schwitzprozeduren. Von Privatdozent Dr. Felix Lommel, I. Assistent 308

XVIII. Aus der medizinischen Klinik zu Tübingen. Über die Adipositas dolorosa. Von Dr. Schwenkenbecher, Privatdozent u. Assistenzarzt der Klinik. 317

XIX. Aus der medizinischen Klinik in Tübingen. Einige Beobachtungen über natürliche und künstlich erzeugte Leukotoxine. Von Dr. Henry Asbury Christian aus Boston. 333

XX. Aus der medizin. Klinik in Tübingen. Über die gerinnungshemmende Wirkung des Kobragiftes. Von Dr. P. Morawitz, Assistenzarzt der Klinik. 340

XXI. Urotropin bei Scharlach zur Verhütung von Nephritis. Von Dr. Buttersack, Heilbronn. 356

XXII. Aus dem städt. Luisenhospital zu Dortmund (Abteilung: Sanitätsrat Dr. Gerstein). Ein seltener Fall von Pfortaderthrombose mit hämorrhagischer Infarzierung und Nekrotisierung der Leber (zugleich ein Beitrag zu den Veränderungen der Leber nach Pfortaderthrombose). Von Dr. F. Steinhaus, Stadtarzt-Assistent. (Mit 6 Abbildungen.) 364

XXIII. Aus der medizinischen Klinik Tübingen. Prof. Dr. Krehl. Über Herkunft und Wirkungsweise der Hämaglutinine. Von Dr. Konrad Sick, Assistenzarzt der Klinik. 389

XXIV. Besprechungen.

1. S. Baruch (New York), Hydrotherapie. (Schwenkenbecher-Tübingen.) 404
2. Franz Penzoldt, Lehrbuch der klinischen Arzneibehandlung. (Th. Jürgensen-Tübingen.) 404
3. Heinz, Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie. (Dr. Morawitz-Tübingen.) 405
4. F. Riegel, Die Erkrankungen des Magens. (Lüthje.) . . 405
5. James Mackenzie, Die Lehre vom Puls. (Lüthje.) . . 406
6. K. F. Wenckelbach, Die Arythmie als Ausdruck bestimmter Funktionsstörungen des Herzens. (Lüthje.) 406
7. H. Oppenheim, Die syphilitischen Erkrankungen des Gehirns. (Lüthje.) 406
8. Otfried Foerster, Die Mitbewegungen bei Gesunden, Nerven- und Geisteskranken. (Krehl.) 407

Berichtigungen.

1. Zum „Einfluß der Rhodanverbindungen auf den Stoffwechsel". Von Dr. Arthur Mayer (Freiburg i. B.) 407
2. Kurpjuweit, Über Veränderungen der Milz bei perniziöser Anämie. LXXX. Bd. 408

Fünftes und Sechstes (Doppel-) Heft

ausgegeben am 30. Juni 1904.

Seite

XXV. Über Bestimmung der Bilanz von Säuren und Basen in tierischen Flüssigkeiten. Von F. Moritz. 409

XXVI. Über die Wirkung der photodynamischen (fluorescierenden) Stoffe auf Protozoen u. Enzyme. Von H. v. Tappeiner u. A. Jodlbauer. 427

XXVII. Über die Wirkung photodynamischer (fluorescierender) Substanzen auf Paramäcien und Enzyme bei Röntgen- und Radiumbestrahlung. Von A. Jodlbauer. 488

XXVIII. Aus der medizinischen Klinik in Greifswald. Direktor: Prof. Dr. Moritz. Untersuchungen über das „Binden der Glieder" (ausgedehnte Bier'sche Stauung) und die sog. „Autotransfusion" (ausgedehnte Esmarch'sche Blutleere) mit besonderer Berücksichtigung des Blutdrucks in den freien Gefäßprovinzen. Von Dr. med. W. Plaskuda, Volontärassistent der Klinik. (Mit 15 Kurven.) 492

XXIX. Aus der medizinischen Klinik in Greifswald. (Direkt.: Prof. Moritz.) Über Theocinvergiftung. Von Eduard Allard, Assistenzarzt der Klinik. 510

XXX. Aus der Königl. med. Univ.-Klinik in Greifswald. (Direktor: Prof. Dr. Moritz.) Über Fußlähmung, speziell Peroneuslähmung, bei Rübenarbeitern. Von Dr. med. Werner Schultz, Assistenzarzt der Klinik. 520

XXXI. (Aus dem pathologisch-anatomischen Institut des Stadtkrankenhauses zu Dresden-Friedrichstadt. Obermedizinalrat Prof. Dr. Schmorl.) Überblick über die Lehre von den Ösophagusdivertikeln mit besonderer Berücksichtigung der klinischen Bedeutung der Traktionsdivertikel. Von Dr. med. Georg Riebold, Hilfsarzt am Stadtkrankenhaus Johannstadt, ehemal. ext. Hilfsarzt am pathol. Institut. 527

XXXII. Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Leipzig. Über Bronchitis fibrinosa. Von Dr. Gustav Liebermeister, Assistenzarzt der Klinik. 551

XXXIII. Die Typhuserkrankungen unter den deutschen Truppen in Tientsin im Herbst und Winter 1900/1901. Von Stabsarzt Dr. Otto Wendel, früher beim Feldlazareth Nr. 2 Ostasiat. Epeditionskorps. . 567

XXXIV. Fäulnisbakterien als Erreger chronischer Verdauungsstörungen. Von Dr. Schütz, Wiesbaden. 580

XXXV. Cheyne-Stokes'sches Atmen beim Coma diabeticum und Kußmaul's großes Atmen bei der Urämie. Von Wilhelm Ebstein (Göttingen). 589

XXXVI. Bemerkungen zu der Arbeit der Herren v. Kétly u. v. Torday, „Über die Verwertung des myoskopischen Verfahrens bei der Beurteilung der Resorption chronischer Brustfellexsudate etc." in Nr. 5 u. 6 des 79. Bandes des Arch. f. kl. Med. Von Dr. med. D. Rothschild, Bad Soden am Taunus. 602

XXXVII. Erwiederung zu den obigen Bemerkungen Herrn Rothschild's Von Dr. L. v. Kétly, Universitätsadjunkt der II. internen Klinik in Budapest. 607

XXXVIII. Besprechungen.

1. Schwalbe, Julius Prof. Dr. (Berlin), Grundriß der praktischen Medizin etc. (W. Ebstein, Göttingen. 609
2. J. Arneth, Die neutrophilen weißen Blutkörperchen bei Infektionskrankheiten. (Sick, Tübingen.) 609

Berichtigungen. 610

I.

Die Homberger Trichinosisepidemie und die für Trichinosis pathognomonische Eosinophilie.

Von

Dr. Karl Schleip.

Der mediz. Fakultät der Universität Freiburg i. Br. als Habilitationsschrift vorgelegt.

(Mit Tafel I.)

Die Hoffnungen, welche man auf die praktische Verwertung der Blutuntersuchungen zu diagnostischen und prognostischen Zwecken gesetzt hat, sind, nachdem eine Reihe von Forschern sich eingehend mit der Morphologie des Blutes beschäftigt haben, nicht getäuscht worden. In den letzten Jahren hat sich auf Grund der Arbeiten Ehrlich's über die Trennung der einzelnen Leukozytenarten das Bestreben geltend gemacht, die Schwankungen in den Mengenverhältnissen der Leukozyten für bestimmte Erkrankungen als gesetzmäßige nachzuweisen, um damit ein für die betreffende Krankheit charakteristisches oder spezifisches Symptom zu schaffen, dessen diagnostische Bedeutung von verschieden großem Werte sein kann.

Die bisherigen zahlreichen Arbeiten haben wohl den Beweis gebracht, daß diese von einem geübten Arzt mit wenig Aufwand an Tecknik und Zeit ausgeführten Untersuchungen uns in vielen Fällen wertvolle Anhaltspunkte zur Stellung einer Diagnose liefern können, die Fälle aber, bei welchen wir allein aus der Mengenbestimmung der roten und weißen Blutkörper mit anschließender Betrachtung eines panoptisch gefärbten Blutpräparates ein sicheres Urteil über die Art der Erkrankung uns bilden können, sind selten.

Das Arbeiten auf dem Gebiete der Hämatologie kann nicht von vornherein mit Erfolg belohnt sein und jeder, der daran geht, durch eigene Arbeit notwendige allgemeine Erfahrungen zu sammeln, die nicht in einem einzelnen schönen Falle zu gewinnen sind, wird

finden, daß in nicht seltenen Fällen die Untersuchungen nur ein negatives Resultat haben, daß es vieler Stunden Arbeit kostet, bis sie zweckmäßig angewandt bei mancher Erkrankung ein wertvolles Hilfsmittel zur Stellung der Diagnose werden.

Auf dem Gebiete der akuten Infektionskrankheiten ist die Bedeutung der „polynukleären Leukozytose" zur Erkennung einer zentralen Pneumonie ebenso bekannt geworden, wie die diagnostisch wertvolle „Leukopenie" beim Typhus abdominalis; das einzigartige Verhalten der Leukozytenarten bei letzterer Erkrankung ist durch die schöne Arbeit von Nägeli klargelegt worden, nachdem Thayer schon einige Jahre früher an reichstem Material das Verhalten des Blutes beim Typhus eingehend beschrieben hatte. Wenig bekannt wurde die interessante Mitteilung T. R. Brown's, der 1896 als erster bei Trichinosis eine hochgradige Eosinophilie beobachtete und in exakter Bearbeitung jenes Falles diese Blutveränderung als spezifisch für die Trichinosis erkannte und bewies.

In jener Zeit wurden am Johns Hopkins-Hospital in Baltimore, wie auch an anderen Krankenhäusern, bei jedem neu eintretenden Patienten systematisch Blutuntersuchungen angestellt und auf Grund der Resultate Brown's in den nächsten Jahren bei verschiedenen Patienten, bei welchen der Gedanke an Trichinosis zuerst fern lag, hochgradige Eosinophilie gefunden und durch nachfolgende Muskelexzision bewiesen, daß es sich in allen Fällen wirklich um Trichinosis handelte. Diese Arbeiten von Blumer und Neumann, Cabot, Mc. Crae, W. W. Kerr und anderen führten zu der Überzeugung, daß die Eosinophilie ein für die Trichinosis charakteristisches Symptom von diagnostisch großer Bedeutung sei. Gwyn veröffentlichte 1899 in einer deutschen Zeitschrift seine einzige Beobachtung und drückte dabei die Erwartung aus, daß in Deutschland die amerikanischen Beobachtungen endlich Bestätigung finden möchten.

Glücklicherweise sind Massenerkrankungen an Trichinosis bei uns in Deutschland eine große Seltenheit geworden und so dauerte es einige Jahre, bis der Wunsch dieses amerikanischen Forschers in Erfüllung gehen konnte. Bevor mir diese Beobachtungen bekannt geworden waren, konnte ich auf der medizinischen Klinik in Freiburg einen Fall von Trichinosis untersuchen, bei welchem auch erst durch systematische Blutuntersuchungen die richtige Diagnose gestellt wurde, auf Grund der Befunde Th. R. Brown's.

J. D., 35 Jahre alt, Herrschaftskutscher, erkrankte am 4. August 1902 unter Fieber und allgemeinem Übelbefinden; am anderen Tage trat Lidödem ein, das am 7., dem Tag der Aufnahme des P. ins Krankenhaus, noch in mäßigem Grade bestand. Wegen der mäßig schweren Allgemeinerscheinungen mit sehr unbestimmten Einzelsymptomen wurde zuerst an Typhus gedacht, zumal die Milz sich langsam vergrößerte. Am 15. August bekam ich Gelegenheit, eine Blutuntersuchung vorzunehmen, die das überraschende Resultat ergab, daß, im Gegensatz zur Leukopenie beim Typhus, eine beträchtliche Leukozytose vorlag, verursacht durch eine hochgradige Vermehrung der eosinophilen Zellen.

Die Blutbefunde waren, wie folgt:

Datum	Zeit	Temperat.	Hg	Erythrozyten	Leukozyten	Prozentverhältnis der verschiedenen Leukozytenformen						Zahl der gezählten Leukozyten
						Neutrophile	Mononukleäre u. Übergangsformen	Lymphozyten	Eosinophile %	Eosinophile absol. in cbm	Basophile	
15. VIII.	11 h a. m.	37,6	80%	5 520 000	16 000	42,4	0,4	12,2	44,5	7 120	0,3	1300
„	5 h p. m.	37,7			20 800	38,2	0,7	11,9	49,2	10 230	0,1	1550
16.	9 h a. m.	36,7			18 400	40,8	0,3	11,0	47,9	8 890	„	1300
18.	„	37,0			17 600	41,5	0,6	10,0	47,7	8 400	0,2	900
21.	„	36,4		4 856 000	21 600	38,0	1,9	12,9	47,1	10 170	„	„
23.	„	„			14 900	32,9	2,2	14,5	50,0	7 450	0,4	800

Der Mann klagte in der zweiten Krankheitswoche über unbestimmte Muskelschmerzen, geringe Kopfschmerzen und schlechten Schlaf; das mäßige Fieber zeigte bis zum 18. August einen unregelmäßigen Verlauf. Schon am 20. August war der Patient ohne Beschwerden und wurde am 23. auf Wunsch entlassen. Er ließ sich am Tage der Entlassung ein Muskelstückchen aus dem linken Deltoides exzidieren. In dem genügend großen Präparat fanden sich aber keine Trichinen. Vielleicht war es noch zu früh zu einem erfolgreichen Ergebnis der Muskeluntersuchung; die Diagnose konnte daher nicht mit voller Sicherheit auf Trichinosis gestellt werden.

Leider war es mir nicht möglich, den Patienten zu weiteren Blutuntersuchungen zu benützen, da er unserer Beobachtung entzogen wurde. Eine genügende Untersuchung dieses interessanten Falles hätte wahrscheinlich schon damals zu weiteren Ergebnissen geführt.

Eine solche vereinzelte Beobachtung konnte die diagnostische Bedeutung dieser seltenen Blutveränderung nicht genügend stützen und so benützte ich die 1 Jahr später auftretende Homberger Epidemie als eine selten günstige Gelegenheit, die mir inzwischen durch die amerikanische Literatur bekannt gewordene Eosinophilie auf einer breiteren Basis zu untersuchen.

Bevor ich auf die, an einer großen Zahl Erkrankter ausgeführten Untersuchungen eingehe, halte ich es für nötig, die angewandte Technik und Methode zu schildern.

Untersuchungstechnik.

Das Blut entnahm ich ausnahmslos dem Ohrläppchen durch einen raschen Schnitt mit dem Skalpell nach vorheriger Reinigung mit Äther. Die Fingerkuppe ist sensibler; fortgesetzte Einstiche machen sie schmerzhaft und beeinträchtigen den Gebrauch des Fingers. Darum erscheint mir das Ohrläppchen geeigneter; der Einschnitt wird kaum gespürt. Das Blut muß von selbst, ohne Druck auf das umgebende Gewebe in langsamen Tropfen fließen; der erste Tropfen wird nicht benützt, der folgende mit der Unterseite eines Deckgläschens, nahe dessen Rand abgehoben. Die Kante des Deckgläschens darf keine Rauhigkeiten aufweisen. Mit der linken Hand faßt man den bereitliegenden, absolut reinen Objektträger und stellt das etwas schräg gehaltene Deckgläschen mit der Kante auf die Oberfläche des Objektträgers, bis der Blutstropfen auch an diesem haftet. Er läuft von selbst oder durch eine kurze entsprechende Bewegung mit dem Deckgläschen entlang dessen Kante. Dann erst schiebt man das immer schräg gehaltene Deckgläschen rasch und gleichmäßig auf der Objektträgeroberfläche gegen die linke Hand hin und zieht so den Blutstropfen hinter sich her. Eine Läsion des Blutes wird dabei vermieden; das Blut entfaltet sich gleichmäßig, trocknet in einer Minute; die Blutkörperchen liegen am Anfang des Präparats dicht, in der Mitte und am Ende fast in gleich großen Abständen voneinander ausgebreitet, in einer Ausdehnung, die zur Untersuchung mehr wie genügt. Beim Abheben des Blutstropfens darf dieser nicht breitgedrückt, die Haut nicht berührt werden; zwischen Hervorquellen des Blutstropfens und Antrocknen des Präparats muß die Zeit so kurz wie möglich sein. Je kleiner der Blutstropfen, desto schöner wird das Präparat. Zeigt die Kante des Deckgläschens Rauhigkeiten, so endet das Blutpräparat in Zacken; die größeren Formen der Leukozyten werden mitgerissen und liegen in Haufen am Ende des Präparats, dadurch wird eine unregelmäßige Verteilung der Leukozyten bewirkt; derartige Präparate dürfen nicht zur Verwertung gelangen.

Diese Methode ist einfach und handlich; eine nachherige Einbettung des Präparats in Kanadabalsam nicht nötig.

Der folgende Blutstropfen wird in den Mischer für Leukozyten aufgesaugt bis zur Marke 1,0, mit $^1/_3$ % Essigsäurelösung bis zur Marke 10,0 verdünnt, die Mischung sofort ein paar Minuten geschüttelt und dann zur Zählung verwandt. Einen absolut trockenen Mischer erzielt man durch Aufsaugen von Wasser, Alkohol absolut. und Äther; man verkürzt die Dauer der Reinigung auf ein Drittel der Zeit, wenn man den Ansatzschlauch beim Reinigen auf die verkehrte Seite setzt; das Aufsaugen und Abfließen des Wassers usw. geht dann viel rascher. Der Schlauch wird beim Abfließen der Reinigungsflüssigkeit jedesmal entfernt. Ein Luftgebläse zum endgültigen Austrocknen des Mischers erzielt man rasch und einfach durch folgendes: Den Äther läßt man

spontan zuerst an dem kapillaren, dann am anderen Ende des Mischers auslaufen, setzt den Schlauch in richtiger Weise an und saugt die Luft durch den Mischer.

Das Reinigen der Pipette erfordert auf diese Weise nicht mehr wie 1 Minute Zeit; wo viele Zählungen erforderlich sind, ein nicht zu unterschätzender Vorteil.

Die Genauigkeit der Zählresultate hängt nicht nur von der Vermeidung aller Fehlerquellen ab, sondern auch von der Wahl der Zählkammer. Für unsere Zwecke kommt ein Apparat in Betracht, der es ermöglicht, einen großen Bruchteil der im Kubikmillimeter enthaltenen Leukozyten zu bestimmen. Ich habe zu allen Untersuchungen die Zappert'sche Kammer benützt, welche gestattet, eine 5—9 mal größere Menge von Leukozyten zu zählen, als mit dem Thoma-Zeiß'schen Apparat möglich ist.

Wenn möglich, sollen alle Blutuntersuchungen zu einer Tageszeit gemacht werden, bei der die Einflüsse ausgeschaltet sind, die auf die Menge der Leukozyten eine Wirkung ausüben. Hier sind zu nennen: Bäder, Medikamente, Nahrungsaufnahme. Es empfiehlt sich daher, die Bestimmungen in den Morgenstunden zu machen. Immer läßt sich dies nicht durchführen; man kann die Zeit der Blutentnahme nicht beliebig wählen, wenn es darauf ankommt, in einem bestimmten Stadium einer Erkrankung die Zusammensetzung des Blutes zu ermitteln, wie bei Malaria, Sepsis, Asthma bronchiale. Es wird in diesen Fällen nicht leicht sein, die oben erwähnten Einflüsse richtig zu beurteilen; kann man doch nicht bei jedem Menschen eine gleiche Reaktion erwarten. Auch bei den vorliegenden Untersuchungen war ich genötigt, zu jeder Tageszeit Blut zu entnehmen.

In meinen Untersuchungen sind die Prozentverhältnisse der Leukozyten eingeführt, obwohl die absoluten Werte in manchen Fällen eine genauere Vorstellung davon geben, ob die eine oder andere Zellform eine Vermehrung beziehungsweise Verminderung erfahren hat. Es kann, wie Ehrlich betont, die Abnahme des Prozentgehaltes der Lymphozyten bedingt sein durch zwei verschiedene Ursachen; 1. durch eine verminderte Produktion dieser Zellen, 2. durch einen erhöhten Import von Neutrophilen, der naturgemäß die Zahl der Lymphozyten herabdrückt. In den mir bekannten Lehrbüchern der Hämatologie werden die normalen Zahlenverhältnisse der Leukocyten in Prozenten angegeben und nicht in absoluten Werten. Die Beibehaltung dieser Art der Angabe auch für manche pathologischen Verhältnisse hat den Vorteil, daß mit einem bekannten Maßstab gemessen werden kann.

Die Zahl der eosinophilen Zellen ist auch in absoluten Werten angegeben, aus welchen diejenigen der anderen Zellformen leicht beurteilt werden können.

Als Färbungsflüssigkeit habe ich die von Leishmann angegebene Mischung von Methylenblau und Eosin, eine Modifikation der Romanowsky'schen Methode, angewandt. Leishmann's Methode gibt eine panoptische Färbung, ist so leicht anzuwenden, bedarf so kurzer Zeit und wenig Sorgfalt bei der Anwendung, daß sie verdient, allen anderen Methoden vorgezogen zu werden.

Da sie noch bei keiner mir bekannten hämatologischen Arbeit in Deutschland Anwendung fand, mag sie in Kürze mitgeteilt werden.

Auf das lufttrocken gewordene Präparat werden 10 Tropfen Farblösung fallen gelassen und unter Hin- und Herwiegen des Präparates verteilt; nach $^1/_2$ Minute fügt man die doppelte Menge Aqu. dest. hinzu, mischt sorgfältig durch leichtes Bewegen des Objektträgers Farbflüssigkeit und Wasser. Diese Mischung bleibt 5 Minuten auf dem Präparat stehen und wird dann mit Aqu. dest. abgespült.

Es ist keinerlei Fixierung notwendig, als diejenige, die während der Färbung selbst zustande kommt. Überfärbung bewirkt oft einen zu roten oder grünlichen Ton des Erythrozyten. In diesem Falle läßt man einige Tropfen Aqu. dest. 1 Minute auf dem Präparat stehen, bis das Wasser eine leicht grüne Farbe angenommen hat. Darauf spült man ab, trocknet ohne zu erhitzen. Durch diesen einfachen Handgriff werden die eventuellen Niederschläge entfernt, die roten Blutkörperchen durchscheinender, die Färbung verstärkt.

Die ganze Prozedur, von dem Ausstreichen des Blutstropfens an bis zur Betrachtung des fertigen Präparates dauert nur 7—8 Minuten; zur Färbung bedarf man nur einer Farblösung und Aqu. dest. Mit gewöhnlichem Wasser lassen sich nach meiner Erfahrung die gleichen Resultate erzielen.

Der Effekt der Färbung ist folgender:

Die Erythrozyten sind blaßrot, halb durchscheinend.

Die „neutrophilen Leukozyten" zeigen farbloses oder hellrosa gefärbtes Protoplasma, in welchem feine neutrophil-eosinophile Granula scharf erkennbar sind; der Kern ist tief rubinrot, gegen das Protoplasma gut abgegrenzt.

Die Lymphozyten haben einen dunkelrot bis blau gefärbten Kern, ihr Protoplasma ist nilblau, bei den kleinen Lymphozyten oft blau; viele Formen sind durchsetzt mit feinen oder gröberen Körnchen in verschiedener Zahl, von azidophiler Eigenschaft. Diese bei Gesunden und Kranken vorkommenden Körnchen haben einen anderen Charakter wie die neutrophilen und eosinophilen Granulationen. 1 Jahr später sind sie auch von Michaelis und Wolff bei Anwendung ihres „Azurblau" gefunden worden.

Mononukleäre haben einen etwas helleren Kern.

Die Übergangsformen weisen auch jene in den Lymphozyten vorhandenen Körnchen auf, deren Färbung etwas dunkler ist.

Die eosinophilen Zellen haben einen rubinroten Kern; die Granula sind leuchtend blaßrot.

Die basophilen Zellen zeigen ein farbloses Protoplasma, überspannt von einem regellosen Netz feiner roten Fäden, in deren Kreuzungspunkte dunkelrot-braunrote Granula von verschiedener Größe liegen; sie verdecken manchmal den tiefrot gefärbten Kern, der gewöhnlich sehr unscharf begrenzt, eine dreigelappte Form besitzt.

Die Blutplättchen färben sich außerordentlich distinkt, ihr „Kern" ist dunkelrot mit zackigem Rande, umgeben von einem blaßroten oder blaßblauen Hof verschiedener Größe.

Die Färbung eignet sich ausgezeichnet zur Darstellung der Chromatinsubstanz der Malariaplasmodien. Sie ist wirklich panoptisch.

Die Homberger Epidemie.

In der Zeit vom 19.—26. August 1903 erkrankten in Homberg, Reg.-Bez. Cassel, und Umgebung, insbesondere in dem benachbarten Dorf Holzhausen ungefähr 130 Personen an Erscheinungen, die zuerst von Dr. Reinhard, der infolge seiner Eigenschaft als Kassenarzt der Eisengießerei Holzhausen eine größere Zahl von Erkrankungen auf einmal beobachten konnte, auf Trichinosis zurückgeführt wurden. Nachdem auch in der Stadt eine Massenerkrankung eintrat, welche nur Personen betraf, welche Fleisch von zwei bestimmten Metzgern bezogen hatten, nahm die Überzeugung überhand, daß hier eine epidemische Erkrankung vorliege, welche auf einen Ausgangspunkt zurückzuführen sei.

Ende August wurden 2 Patienten nach der Marburger Universitätspoliklinik geschickt und nach 4tägiger Beobachtung äußerte sich Prof. Romberg, wie mir bekannt wurde, dahin, daß unzweifelhaft Trichinosis vorläge. Trichinen wurden jedoch in den Darmentleerungen nicht gefunden und Muskelexzisionen konnten nicht gemacht werden, da die Patienten sich entschieden weigerten. Ein sicherer Beweis für die Diagnose „Trichinosis“ wurde daher nicht gebracht.

Dieser Umstand hatte auch die Folge, daß die Homberger in zwei feindliche Lager gespalten blieben; auf der einen Seite standen die in Verdacht gekommenen Metzger und ihr großer Anhang, auf der anderen die an ihrer Gesundheit geschädigten Patienten. Durch den stärker werdenden Zweifel über die Art der Erkrankung unterstützt, verbreiteten die Metzger mit Erfolg die Ansicht, es handle sich gar nicht um Trichinose, sondern um Schweinerotlauf. Zeitweise sprach man von Schweinepest und sogar von Malaria. Auch das Eingreifen der Behörden am 25. August führte zu keiner Klärung dieser Verhältnisse; der Nachweis, daß Trichinosis vorlag, wurde unmöglich, denn auffallenderweise waren an dem Tage, an welchem der Bürgermeister das noch übrige Fleisch konfiszieren wollte, beide Metzgerläden wie ausgefegt, es war buchstäblich kein Wurstzipfel mehr aufzutreiben.

Durch ein Zeitungstelegramm erfuhr ich zufällig in Freiburg i. Br. am 9. September von dieser Epidemie und fuhr am gleichen Tage nach Homberg. Dort waren noch ungefähr 100 Personen krank, 25—30 bettlägerig, die anderen in der Rekonvaleszenz, teils schon

wieder arbeitend, aber noch mit leichten Krankheitserscheinungen. Die von mir angestellten Untersuchungen ergaben, daß alle Erkrankungen zurückzuführen waren auf den Genuß von Schweinefleisch, rohem Hack oder Kochwürsten, welche von zwei Metzgern in Homberg zwischen 19. und 26. August bezogen worden waren. In dem Fabrikdorf Holzhausen infizierten sich fast alle Kranken am 19. oder am 22., da den Arbeitern von einem Zwischenhändler jeden Mittwoch oder Samstag rohes Hack geliefert wird, welches von den beiden Metzgern, die gemeinsam schlachten, stammt. Alle Erkrankungen, die in der weiteren Umgebung Hombergs sporadisch auftraten, konnten dadurch erklärt werden, daß die Betreffenden in jenen Tagen in der Wirtschaft der Metzger rohes Hack verzehrt oder mit nach Hause genommen hatten; in letzterem Falle erkrankten regelmäßig auch die Familienmitglieder.

Die beiden Metzger schlachteten gemeinschaftlich am 17. und 19. nachmittags je ein Schwein. Da Leute erkrankt sind, welche nur einmalig rohes Hack gegessen haben, welches am 19. morgens zum Verkauf gelangte, so war das am 17. August geschlachtete Schwein mit großer Wahrscheinlichkeit die Ursache der Erkrankung.

Es soll, wie viele Kranke angaben, im rohen Hack zweierlei Fleisch leicht zu erkennen gewesen sein; das eine rot, das andere blaß. Es läßt dies den Schluß zu, daß das Fleisch von zwei Schweinen gemischt worden ist. Diejenigen, die leicht erkrankt sind, haben eine Mischung genossen, die mehr gutes als trichinöses Fleisch enthielt, die Schwerkranken haben Hack gegessen, welches großenteils aus trichinösem Fleisch bestand. Diese Annahme erklärt auch, warum Leute schwer erkrankt sind, die nur eine Messerspitze voll Hack gegessen haben.

Der Nachweis, daß es sich bei dieser Epidemie um Trichinosis handelte, wurde dadurch gebracht, daß ich bei 3 Patienten Muskelstückchen aus dem Biceps exzidierte und in allen 3 Fällen Trichinen fand. Ich habe absichtlich jedermann diese Muskeltrichinen sehen lassen. Durch diese Feststellung verlor die Partei, welche die Epidemie auf Rotlauf zurückführte, allen Boden; ein paar Wochen später trat jedoch das interessante Gerücht auf, ich hätte die Trichinenpräparate mitgebracht.

Unter dieser Epidemie hatten besonders die zahlreich erkrankten Arbeiter der Eisengießerei in Holzhausen zu leiden, obgleich der in Betracht kommende Arzt, Dr. Reinhard, aufopfernd tätig war und insbesondere nicht versäumte, die ihm vorgesetzte Behörde rechtzeitig in Kenntnis zu setzen; allein es scheint, daß die An-

sichten über die Natur der Erkrankung zu lange auseinandergingen, wodurch in verschiedener Hinsicht kostbare Zeit verloren wurde. Die mangelnde Pflege hatte zur Folge, daß viele fiebernde Patienten außer Bett blieben, in noch elendem Zustande ihre schwere Arbeit in der Eisengießerei wieder aufnahmen. Ich sah selbst, wie Arbeiter nur mühsam herumschwankten und sich aus Schwäche nach einigen Stunden wieder ins Bett legen mußten. Die erlittene finanzielle Schädigung trieb sie, trotz ärztlichen Abratens wieder in die Hütte, zumal ihnen täglich klarer wurde, daß sie für den erlittenen Verlust niemand haftbar machen konnten. An städtisches und großstädtisches Krankenmaterial gewöhnt, fiel mir das Verhalten der von der Welt etwas abgeschlossenen Fabrikbevölkerung dadurch nicht wenig auf, daß keinerlei Neigung bestand, den erlittenen Schaden in übertriebener Weise darzustellen oder mit allen Mitteln Schadenersatz zu erlangen. Bei den oft wiederholten Blutuntersuchungen habe ich keine verständnisvolleren Patienten gefunden, wie diese Arbeiter, im Gegensatz zu einem großen Teil der Homberger, bei denen oft alle Mühe, einen Blutstropfen zu erlangen, vergeblich war und ich einige Male gerade noch rechtzeitig den Rückzug antreten mußte, um eine unangenehme Lage zu vermeiden.

Die Untersuchungen wurden mir durch großes Entgegenkommen von Dr. Haas und Dr. Reinhard in Homberg sehr erleichtert, insbesondere erwies mir der letztere ein stets gleichbleibendes Interesse und manche wertvolle Hilfe, wofür ich seiner mit aufrichtigem Danke gedenke.

Der Verlauf der Epidemie zeigte, daß es sich im allgemeinen um eine leichte Infektion handelte, die Zahl der schweren Erkrankungen betrug nur ca. 30, auch ist ein Todesfall nicht vorgekommen. Die Sterblichkeit betrug bei früheren Epidemien bis zu 30 %.

Als leichte Erkrankungen sind jene Fälle aufzufassen, bei welchen die Patienten nicht oder nur wenige Tage bettlägerig wurden; bei den mittelschweren Fällen herrschte unregelmäßiges Fieber, oft mit Schüttelfrost verbunden längere Zeit, als schwere Formen kommen alle jene Erkrankungen in Betracht, bei welchen mit langdauernden ausgeprägten Krankheitserscheinungen Schlaflosigkeit und große Unruhe verbunden waren, so daß die Patienten oft den Eindruck machten, als überwältige sie eine schwere Infektion. Bei manchen von diesen Fällen konnte in der 3. und 4. Woche die Prognose nicht als günstig bezeichnet werden.

Die Inkubationszeit war durchweg eine kurze; unter 60 Pa-

tienten erkrankten 15 am Tage nach der Infektion, alle anderen bis auf 4 zwischen dem 3. und 6. Tag; die späteste Erkrankung wurde am 11. Tag beobachtet. Die klinischen Krankheitssymptome zeigten bei dieser Epidemie kein von den bisherigen Beobachtungen abweichendes Verhalten. Einige Male traten sofort nach Genuß des Fleisches intensive Verdauungsstörungen ein; das nach Friedreich auf Intoxikation beruhende, früher so rätselhafte Lidödem wurde in den meisten Fällen beobachtet; seine Stärke war unabhängig von der Schwere der Erkrankung; in einem schwer verlaufenden Falle trat es nicht ein, in einem ähnlichen war nur leichtes Knöchelödem vorhanden. Dadurch, daß ich die Epidemie erst vom Anfang der 3. Woche an beobachten konnte, entging mir die Möglichkeit, über die Krankheitssymptome einen vollen Überblick zu erlangen.

Im folgenden möchte ich auf das Verhalten der **Milz** aufmerksam machen, über die in den Lehrbüchern berichtet wird, daß sie nicht oder nur selten vergrößert gefunden werde. Von 46 wiederholt daraufhin untersuchten Patienten zeigten 38 eine deutliche Milzvergrößerung; Maße von 12:9, $10^1/_2:7^1/_2$, 14:8 cm waren nicht selten; am Ende der Rekonvaleszenz war die Milzschwellung zur Norm zurückgegangen. Alle Maße wurden in aufrechter Haltung genommen, bei vielen Patienten in der Diagonallage kontrolliert.

Ich betone diese Ergebnisse ausdrücklich, weil das Fehlen eines Milztumors bei Trichinosis differentialdiagnostisch gegen Typhus sehr verwertet wird. Zwei Fälle, die in früheren Jahren auf der Freiburger medizinischen Klinik behandelt wurden, zeigten, wie die letzte Erkrankung ebenfalls, eine deutliche Milzvergrößerung. Infolge dieser, bei der Homberger Epidemie in beweisenden Zahlen erhobenen Befunde schwindet die differentialdiagnostische Bedeutung der Milzschwellung, wenn sie auch selten die Vergrößerung wie beim Typhus erreicht und die Aufdeckung eines neuen, sicheren Krankheitssymptomes gewinnt dadurch noch an Wert.

Das Blut.

Die hämatologischen Untersuchungen erstreckten sich insbesondere auf die Bestimmung des Mengenverhältnisses der einzelnen Leukozytenarten während des Krankheitsverlaufes. Die Zählung der Erythrozyten und die Feststellung des Hb.-Gehaltes wurden nur in einigen Fällen vorgenommen, nachdem die anfänglich systematischen Untersuchungen in dieser Richtung ergeben

hatten, daß eine erhebliche Veränderung dieser Blutbestandteile nicht vorhanden war.

Die Bestimmung der Blutplättchen geschah nach Schätzung in den Trockenpräparaten, wobei n normale Werte und ++++ die stärkste Vermehrung bezeichnen soll.

Die Blutbefunde sind auf den umstehenden Seiten mitgeteilt.

Die Beobachtungen über das Verhalten der einzelnen Blutbestandteile führen zu folgenden Ergebnissen:

Erythrozyten. Zählungen wurden vorgenommen, bei 5 schweren, 2 mittelschweren und 3 leichten Erkrankungen und ergaben, daß in den leichteren Fällen die Anzahl der Erythrozyten im Kubikmillimeter nicht oder nur wenig vom Normalen abweicht; auch bei schweren Erkrankungen ist nur eine mäßige Verminderung vorhanden. Im Vergleich zu anderen langdauernden fieberhaften Erkrankungen, bei welchen nicht ein direktes Blutgift vorhanden ist, scheinen demnach die Stoffwechselprodukte der Trichine keine Zerstörung der Erythrozyten zu bewirken.

Stransky zählte nach 5wöchentlicher Krankheitsdauer 3440000, 6 Wochen später bei der Entlassung der Patientin 4200000 E. Brown's Befunde waren im I. Fall 4232000—4900000, im II. 5000000 und im III. 4300000—4700000, wie aus den Mitteilungen von Thayer hervorgeht. Cabot beobachtete bei seinen 4 Fällen von Trichinosis 4712000, 4900000, 5120000 und 5728000; er macht keine Angaben über die Schwere der Erkrankungen, doch waren in allen Fällen erhebliche Leukozytose und ausgesprochene Eosinophilie vorhanden. Es waren also auch in diesen, z. T. schwer verlaufenden Fällen die Erscheinungen der sekundären Anämie nicht erheblich ausgebildet.

Entsprechend diesen Befunden waren auch Größen- und Gestaltsveränderungen der Erythrozyten sehr selten; im Deckglassplitterpräparat habe ich nur in einem einzigen Falle spärliche Poikilozytose nachweisen können. Dieses Verhalten der Erythrozyten soll besonders betont werden, weil im Beginn der Rekonvaleszenz und während dieser die Blutplättchen eine gewaltige Vermehrung erfahren.

Blutplättchen. Sie verhalten sich auf der Höhe der Erkrankung normal, nur bei wenigen Patienten wurden sie vermehrt gefunden, insbesondere bei einem jungen Manne, der durch Kalomelgebrauch eine starke Stomatitis sich zugezogen hatte. Mit dem

Leichte Erkrankungen.

Nr.	Alter und Geschlecht	Tag der Infektion	Tag der Erkrankung	Datum	Zeit	Krankheitstag	Leukozyten	Blutplättchen	Leukozyten: Neutrophile	Lymphozyten	Gr. M. u. Übergangsformen	Eosinophile %	Eosinophile absol. in cbm	Basophile	Zahl der gezählten Leukozyten
1	37 m.	19. VIII.	23. VIII.	11. IX.	9 h a. m.	20.	14100	n.	46,1	32,3	6,9	14,3	2020	0,5	434
				17. „	9½ „ „	26.	10700	n.	68,3	19,4	2,4	9,1	970	0,5	439
				6. X.	4 „ p. m.	45.	9100	+++	58,0	30,4	3,5	7,3	660	0,9	345
				10. „	11¼ „ a. m.	51.	11200	+++	76,1	15,2	6,1	2,5	280	—	394
2	20 m.	22. „	24. „	11. IX.		18.	12300	n.	31,9	48,0	6,4	12,8	1570	0,5	626
				6. X.	3½ „ p. m.	43.	13200	+	37,5	31,9	6,2	24,4	3220	—	533
3	18 m.	„	23. „	11. IX.		20.	8200	n.	59,0	31,0	5,9	3,2	260	0,9	339
				4. X.		43.	5900	++	72,0	20,4	4,1	2,6	150	1,0	417
				10. „	1¾ „ „	49.	7800	+	50,8	33,0	13,7	2,5	200	—	197
4	24 m.	„	25. „	11. IX.		18.	17800	n.	46,8	14,0	1,6	37,4	6660	0,2	641
				6. X.		43.	9400	+	58,7	26,4	1,8	13,2	1240	—	341
				10. „	1½ „ „	49	12700	+	50,3	36,4	8,3	5,0	640	—	398
5	49 m.	23. „	24. „	11. IX.		19.	8600	n.	65,9	27,5	1,1	5,5	470	—	273
				5. X.	8¼ „ a. m.	43.	11400	+++	43,2	49,7	2,2	4,3	490	0,7	463
6	48 m.	15. VIII.(?)	26. „	11. IX.		17.	10300	n.	22,0	23,4	10,4	13,0	1340	1,3	385
				6. X.		42.	5500	+++	60,0	24,0	3,6	12,0	660	0,3	333
7	19 m.	21. „	23. „	11. IX.		20.	14000	n.	45,8	21,7	2,3	29,7	4160	0,5	436
				5. X.	1 „ p. m.	44.	22600 (!)	++++	61,5	24,6	7,7	6,2	1400	—	325
8	19 w.	„	24. „	11. IX.		19.	13400	n.	40,8	20,4	3,7	34,4	4610	0,7	294
				5. X.	2 „ „	43.	13200	+++	57,1	24,8	4,6	13,3	1760	0,2	525
				11. „	9¼ „ a. m.	49.	11700	++	45,8	41,2	9,2	3,4	400	0,5	437
9	30 m.	19. „	23. „	14. IX.	5 „ p. m.	23.	9500	n.	48,5	29,1	2,4	19,4	1840	0,5	412
				9. X.	12 „ „	51.	12200	+	50,0	25,0	2,5	22,5	2750	—	400
10	16 m.	„	24. „	12. IX.		20.	9200	n.	43,7	32,8	4,8	17,5	1610	0,4	458
				„ X.	6½ „ a. m.	50.	13000	++	55,9	27,9	5,0	11,2	1460	—	358
11	15 m.	25. „	26. „	12. IX.		18.	12200	n.	53,9	18,9	3,0	24,3	2960	—	371
				12. X.	7 „ p. m.	48.	9900	++	41,8	39,8	7,3	10,5	1040	0,6	478
12	14 m.	22. „	24. „	„ IX.		20.	7800	n.	45,6	34,2	6,4	12,5	980	1,1	439
				„ X.	6 „ „	50.	7600	++	41,1	28,8	18,5	11,3	860	0,4	487

13	14	m.	22. VIII.	27. VIII.	12. IX.		17.	8700	n.	52,6	28,9	7,9	9,2	800	1,3	380
					„ X.	6¼h p. m.	47.	8200	+	52,2	41,8	4,7	1,3	110	—	383
14	16	m.	„	„	„ IX.		17.	5500	n.	54,3	34,0	6,3	5,4	300	—	368
					„ X.	6½ „ „	47.	8000	+	57,5	34,5	6,9	1,2	100	—	348
15	16	m.	19. „	20. „	„ IX.		25.	6400	n.	29,6	41,7	0,5	28,2	1800	—	275
					„ X.	6¾ „ „	55.	12100	++	44,7	36,9	10,5	7,8	1030	—	447
16	26	m.	22. „	2. „	13. IX.		11.	11900	n.	59,9	23,9	2,4	13,6	1620	0,3	334

Mittelschwere Erkrankungen.

17	20	m.	22. VIII.	27. VIII.	10. IX.	1 h	15.	14800	++	39,3	16,2	2,3	42,2	6250	—	351
					4. X.	8¼ „	40.	8600	++	52,1	31,3	6,3	10,4	890	—	384
					10. „	7½ „ a. m.	46.	16600	++	54,1	29,7	10,8	5,4	900	—	370
18	18	m.	„	26. „	10. IX.	1½ „	16.	11400	+	42,7	27,8	1,3	26,5	3020	1,7	284
					4. X.	8 „	41.	13000	+++	49,0	31,9	6,9	12,3	1600	—	408
					10. „	7¾ „	47.	13300	++	47,9	40,7	3,6	7,2	960	0,7	418
19	37	m.	„	28. „	„ IX.	2 „	14.	14200	n.	44,9	19,2	4,1	31,8	4520	—	245
					4. X.	8½ „	39.	9400	++	34,6	38,1	8,3	19,0	1790	—	578
					10. „	9 „	45.	14600	+	41,8	29,3	11,5	15,7	2290	1,7	478
20	5	m.	„	24. „	„ IX.	3½ „	18.	15400	n.	48,8	34,2	1,2	15,9	2450	—	410
					4. X.	10 „	43.	11600	+++	43,3	44,4	2,6	9,7	1120	—	462
					10. „	8¾ „	49.	10800	++	39,1	45,0	2,0	13,7	1480	0,2	511
21	16	m.	21. „	27. „	„ IX.	4½ „	17.	10200	verdorben							
					17. „	9 „	24.	10300	n.	44,4	28,8	2,4	24,4	2510	—	451
					4. X.		41.	8800	++	50,9	33,1	8,9	7,1	620	—	393
					10. „		47.	7800	+++	35,7	39,3	20,5	4,5	350	—	560
22	21	m.	23. „	26. „	„ IX.	5 „	16.	7300	n.	32,7	50,7	2,5	13,8	1010	0,3	305
					4. X.	11 „	42.	10700	+	38,4	44,1	1,9	15,4	1650	0,2	521
					10. „	9¼ „	48.	11000	+	33,3	41,6	2,7	22,5	2480	—	601
23	33	m.	22. „	23. „	„ IX.	5½ „	19.	8300	n.	51,2	24,3	7,7	16,9	1400	—	391
					17. „	9½ „	26.	12400	++	46,9	35,2	0,8	17,2	2130	—	640
					4. X.	11¼ „	43.	7100	++	47,8	45,5	1,4	5,3	380	—	418
					10. „	9½ „	49.	6600	++	29,6	53,5	5,3	11,8	780	—	338
24	38	m.	„	„	„ IX.	6½ „	19.	10600	verdorben							
					17. „	8½ „	26.	11700	n.	34,6	32,1	2,1	31,1	3640	0,2	578
					4. X.	10 „	43.	9200	+	42,6	46,8	2,1	8,5	780	—	470
					10. „	10¼ „	49.	13000	+++	37,0	48,1	9,2	5,5	720	0,2	541

Nr.	Alter und Geschlecht	Tag der Infektion	Tag der Erkrankung	Datum	Zeit	Krankheitstag	Leukozyten	Blutplättchen	Leukozyten						Zahl der gezählten Leukozyten
									Neutrophile	Lymphozyten	Gr. M. u. Übergangsformen	Eosinophile %	Eosinophile absol. in cbm	Basophile	
25	27 m.	22. VIII.	23. VIII.	10. IX.	5 h p. m.	19.	6800	verdorben							
				17. „	$8^1/_2$ „	26.	7600	n.	49,9	16,6	4,2	29,1	2210	0,3	461
				4. X.	9 „ a. m.	43.	9000	++	52,4	23,6	0,8	22,3	2010	1,0	382
				10. „	$10^1/_2$ „ „	49.	8600	++	67,6	20,3	5,1	6,8	580	0,3	296
26	36 m.	„	25. „	10. IX.	$5^1/_2$ „ p. m.	17.	12800	verdorben							
				17. „	$9^1/_2$ „ a. m.	24.	6900	n.	46,1	18,4	0,9	34,1	2360	—	434
				4. X.	11 „ „	41.	9300	+++	32,0	40,0	2,4	24,8	3310	1,0	626
				10. „	$10^1/_2$ „ „	47.	13000	+++	30,4	47,1	2,4	19,8	2570	0,3	329
27	49 m.	19. „	21. „	10. IX.	$11^1/_2$ „ „	21.	14900	n.	40,9	22,5	2,5	33,9	5050	0,2	328
				4. X.		45.	12600	+	58,3	26,2	3,5	11,7	1470	0,3	343
				10. „		51.	7800	+	58,7	32,3	1,8	7,3	570	—	341
28	18 m.	„	22. „	11. IX.	8 „ „	21.	19900	n.	26,9	55,7	3,4	13,7	2730	0,4	745
				4. X.	12 „	46.	9000	+++	58.7	17,6	4,4	19,1	1720	0,3	341
				10. „	$11^3/_4$ „ „	52.	15300	++	48,1	38,5	8,7	4,8	730	—	416
29	17 m.	22. „	23. „	11. IX.		20.	11400	n.	32.6	24,5	0,5	42,4	4830	—	613
				17. „	$9^1/_4$ „ „	26.	9600	n.	13,1	39,2	2,0	45,7	4390	0,1	766
				4. X.		43.	11000	+	14,3	27,4	2,1	55,7	6130	—	700
				10. „	12 „	49.	12200	+++	13,7	35,6	13,7	37,0	4510	—	365
30	42 m.	„	26. „	11. IX.		17.	6200	n.	27,2	24,5	0,8	47,6	2950	—	368
				17. „		23.	7200	n.	36,4	23,6	1,5	38,2	2750	0,2	550
				4. X.		40.	5300	+	47.5	23,8	2,4	26,1	1380	0,1	412
				10. „	$12^1/_4$ „ a. m.	46.	5900	+	48,2	26,5	4,8	20,5	1210	—	415
31	27 m.	19. „	22. „	11. IX.		21.	10600	n.	60,4	19,6	3,9	15,7	1660	0,1	331
				4. X.		44.	6400	+	39,0	32,2	4,9	23,4	1500	0,6	513
				10. „	1 „ p. m.	50.	9300	+	55,3	33,2	6,1	5,5	510	—	362
32	31 m.	22. „	24. „	11. IX.		19.	18000	n.	35,4	13,3	1,8	49,6	8930	—	565
				17. „		25.	12000	n.	21,5	14,0	2,2	62,2	7460	0,2	466
				10. X.	$1^1/_2$ „ „	48.	10700	+++	39,7	23,8	9,9	25,8	2760	0,8	504
33	18 m.	21. „	23. „	11. IX.		20.	12300	n.	22,2	21,1	5,6	51,1	5790	—	450
				17. „		26.	12000	n.	33,2	15,0	3,7	48,2	4780	—	446
				4. X.		43.	9900	+	60,2	25,6	6,0	8,1	800	—	332
				10. „	2 „ „	49.	12400	+	66,7	23,3	5,3	4,7	580	—	300

34	19	m.	21. VIII.	25. VIII.	17. IX.		24.	14700	n.	44,8	13,5	2,5	39,2	5760	—	446
					4. X.		41.	11100	+++	53,3	15,1	6,4	24,9	2760	0,4	563
					10. „	2¼ h p. m.	47.	12900	+++	44,6	22,3	12,5	20,1	2590	0,5	448
35	16	m.	19. „	21. „	17. IX.		28.	11600	n.	37,7	20,7	2,8	38,6	4480	0,2	531
					4. X.		45.	10600	++	44,7	35,8	11,2	7,6	810	0,7	447
					10. „	2½ „ „	51.	14000	++	45,3	24,9	7,2	22,6	3160	—	442
36	„		„	22. „	11. IX.		21.	8200	n.	40,8	38,8	2,6	17,4	1430	0,4	490
					4. X.		44.	5700	+	32,9	51,0	1,3	14,8	840	—	304
					10. „	3 „ „	50.	10000	++	33,8	42,3	5,4	17,8	1780	—	591
37	27	m.	„	26. „	11. IX.		17.	9900	n.	45,2	35,0	7,2	12,4	1230	0,2	443
					4. X.		40.	8200	+	51,2	21,7	2,6	24,3	1990	0,3	391
					10. „	3½ „ „	46.	9900	++	64,5	27,4	3,2	4,8	480	—	310
38	9	m.	23. „	25. „	11. IX.		18.	15000	+	54,8	27,4	3,8	12,3	1850	1,6	365
					7. X.		44.	8900	++	35,4	54,9	4,4	5,3	470	—	565
					11. „	11½ „ a. m.	48.	8900	+++	45,6	35,3	14,4	4,6	410	0,2	439
39	33	w.	„	24. „	11. IX.		19.	10800	+	46,0	25,6	1,2	27,3	2950	0,1	587
40	„		24. „	26. „	11. „		19.	20600	n.	49,9	7,5	2,7	39,9	8220	—	601
					6. X.	8½ „ „	44.	8000	++	63,6	12,7	3,8	19,1	1530	0,9	472
41	46	w.	22. „	24. „	12. IX.		20.	10400	n.	69,9	11,9	4,2	10,5	1090	3,5(!)	286
					5. X.	6 „ p. m.	44.	7800	++	45,8	41,2	9,2	3,4	270	0,5	437
					11. „	11¼ „ a. m.	50.	8400	+++	57,5	34,5	5,2	2,9	240	—	348
42	44	m.	21. „	„	12. IX.		20.	8400	n.	51,3	29,1	0,9	18,8	1580	—	585
43	20	m.	22. „	24. „	„		20.	10700	n.	40,0	36,0	3,0	20,0	2140	1,0	410
					5. X.	10½ „ „	44.	10500	+++	62,6	25,1	3,8	3,3	350	0,2	479
					11. X.	9½ „ „	50.	11000	+++	56,3	22,5	8,5	12,7	1400	—	355
44	26	m.	18. „	23. „	13. IX.		22.	14500	n.	59,6	22,9	1,6	15,9	2310	—	503
					6. X.		46.	9000	+	49,3	25,9	6,4	18,5	1670	—	406
45	4	m.	25. „	29. „	11. IX.		18.	18000	n.	39,1	39,1	2,9	18,6	3350	0,4	512
					6. X.	4½ „ p. m.	43.	12200	n.	28,3	57,4	7,8	6,5	790	—	705

Schwere Erkrankungen.

46	34	m.	22. VIII.	27. VIII.	10. IX.		15.	10300		verdorben						
					17. „	8 h a. m.	22.	10400	n.	40,4	27,3	2,0	30,3	3150	0,2	495
					4. X.	9 „ „	40.	6700	++	42,2	29,5	2,8	24,6	1650	0,8	711
					10. „	8¼ „ „	46.	9900	++	54,4	27,2	4,4	13,6	1350	0,5	368
47	23	m.	21. „	26. „	10. IX.	4 „ p. m.	16.	11700	+	35,9	39,6	2,9	21,9	2560	—	278
					17. „		23.	10400	++	43,9	37,4	3,3	15,5	1610	—	455
					4. X.		40.	9100	+++	39,6	47,5	2,8	9,9	1130	0,2	505
					10. „	8½ „ a. m.	46.	12100	++	48,8	34,2	15,9	1,2	150	—	410

Nr.	Alter und Geschlecht	Tag der Infektion	Tag der Erkrankung	Datum	Zeit	Krankheitstag	Leukozyten	Blutplättchen	Leukozyten: Neutrophile	Lymphozyten	Gr. M. u. Übergangsformen	Eosinophile %	Eosinophile absol. in cbm	Basophile	Zahl der gezählten Leukozyten
48	41 m.	22. VIII.	24. VIII.	10. IX.	6 h. p. m.	18.	11800	n.	39,4	38,4	4,3	17,6	2080	0,2	508
				17. „	8 „ a. m.	25.	17600	n.	32,6	39,9	1,3	35,0	6160	0,2	614
				4. X.	$11^1/_4$ „ „	42.	11200	++	32,5	34,9	0,8	31,7	3550	0,2	616
				10. „	$10^3/_4$ „ „	48.	11700	++	36,2	52,4	3,3	8,1	950	—	553
49	39 m.	„	23. „	11. IX.		20.	9300	+	34,4	19,8	3,8	41,2	3830	0,9	582
				17. „		26.	7900	n.	49,6	22,3	2,0	26,1	1860	—	403
				4. X.	$11^1/_2$ „ „	43.	10200	+++	31,9	36,6	16,7	14,3	1460	0,5	628
				10. „	$1^1/_4$ „ p. m.	49.	12600	+++	30,2	33,2	21,2	15,1	1900	0,3	331
50	60 w.	24. „	26. „	11. IX.		19.	16300	n.	31,8	26,2	2,2	39,7	6470	0,2	630
				6. X.	8 „ „	44.	13300	++	49,7	23,2	5,6	21,5	2860	—	604
51	48 m.	19. „	20. „	11. IX.		23.	9700	n.	36,9	27,7	2,2	33,2	3220	0,2	542
				4. X.		46.	8000	++	37,5	39,3	3,0	18,7	1500	1,5	267
				10. „	$2^3/_4$ „ „	52.	8800	+++	23,2	56,7	2,8	17,4	1530	—	432
52	28 m.	21. „	25. „	11. IX.		18.	11800	+++	38,2	16,3	3,1	40,1	4730	0,5	524
				6. X.	8 „ p. m.	44.	12300	n.	45,0	21,2	1,8	31,5	3870	—	667
				11 „	10 „ a. m.	49.	20900(!)	+++	32,9	16,5	5,3	45,2	9450	0,2	608
53	34 w.	„	22. „	„ IX.		21.	10600	+	42,1	15,5	1,4	40,7	4310	0,3	712
				7. X.		48.	12400	++	34,6	30,3	2,9	32,0	3970	0,2	578
				11. „	$10^3/_4$ „	52.	17900	+++	31,3	21,9	2,8	43,8	7940	0,2	639
54	33 w.	„	26. „	„ IX.		17.	15900	+	34,9	39,3	3,8	20,9	3320	1,1	573
				5. X.	4 „ p. m.	41.	10200	++	51,3	28,2	1,3	18,0	1840	1,3	390
				11. „	$11^3/_4$ „ a. m.	47.	10000	++++	37,0	38,9	7,4	15,7	1570	0,9	540
55	16 m.	22. „	23. „	12. IX.		19.	17900	++	29,5	41,6	0,5	28,1	5030	0,3	372
				16. „	4 „ p. m.	23.	17100	+	43,0	19,4	1,1	36,5	6260	—	465
56	32 m.	„	26. „	11. IX.		17.	5800	n.	53,1	33,9	6,8	5,9	340	0,3	339
				6. X.		42.	8600	+	63,3	25,3	8,2	3,2	280	—	316
				10. „	$3^3/_4$ „ „	46.	11500	++	65,6	19,7	9,8	4,9	560	—	305
57	41 w.	21. „	23. „	8. X.	8 „ p. m.	49.	11000	+	53,8	14,8	4,6	26,9	2960	—	372

Nachlassen der akuten Erscheinungen nehmen die Blutplättchen beträchtlich zu und sind während und nach der Rekonvaleszenz oft so ungeheuer vermehrt, daß das Blut von ihnen geradezu überschwemmt erscheint. Die Vermehrung erreicht vielfach höhere Grade, als ich sie in vielen Fällen von Karzinom, Eiterungen und Chlorose gesehen habe. Die Stärke der Vermehrung ist nicht abhängig von bestimmten klinischen Symptomen; sie findet sich dann, wenn die pathologischen Veränderungen des Blutes, Leukozytose und Eosinophilie, anfangen zu verschwinden. Die Blutplättchen liegen nicht in Haufen, sondern fast gleichmäßig über das Präparat verstreut, einzeln oder in Gruppen von 3—10. Sie färben sich distinkt, aber ein irgendwie besonderes Aussehen bieten sie nicht. In einem Präparat liegt neben anderen ein ziemlich großes, wohlcharakterisiertes Blutplättchen, welches 4 unzweifelhafte eosinophile Granula enthält. Trotz darauf gerichteter besonderer Beobachtung blieb dieser Befund ein Unikum.

Diese auffallende und regelmäßig vorhandene Vermehrung scheint geeignet, der Frage nach der Herkunft dieser Blutbestandteile neues Material zu liefern. Bei dem Fehlen aller Degenerationserscheinungen der Erythrozyten fällt es schwer, die so massenhaft auftretenden Blutplättchen als Produkte der Erythrozyten zu erklären, vielmehr erscheint es logisch, die Vermehrung in einen Zusammenhang zu bringen mit der gleichzeitigen Abnahme der Leukozytose und der eosinophilen Zellen. Man wird daher in diesem Falle daran denken müssen, ob nicht die Blutplättchen Zerfallsprodukte weißer Blutkörperchen sind. Da nur eine Abnahme der Eosinophilen stattfindet, so wären die in größter Menge auftretenden Gebilde als Reste der in großer Zahl zugrunde gehenden Eosinophilen aufzufassen. Aus dem Fehlen aller Degenerationsformen dieser Zellen im peripheren Blut muß man annehmen, daß der Zerfall nicht in der Blutbahn, sondern irgendwo anders vor sich geht.

Es ist mir wohl bewußt, daß diese Auffassung im Widerspruch steht mit den Ansichten von Löwit, Arnold und Ziegler über die Genese der Blutplättchen, ganz abgesehen von der Bedeutung, die Hayem diesen Gebilden zuschreibt. Auf Grund der vorliegenden Befunde widerspricht es jedoch der klinischen Auffassung, diese Blutplättchen als Produkte der roten Blutkörperchen aufzufassen, die gar keine Degenerationserscheinungen zeigen.

Hämoglobin. Die gering ausgeprägten Symptome der sekundären Anämie finden auch ihren Ausdruck durch die nur wenig

herabgesetzten Hb.-Werte. Bei der Beurteilung des Verhaltens der Erythrozyten und des Hämoglobins darf man nicht vergessen, daß schwere Erkrankungen nicht häufig waren. Bei einer Zusammenstellung aller schweren Fälle werden auch die Symptome der Anämie regelmäßiger vorhanden sein.

Leukozytose. Stransky berichtete aus der v. Jaksch-schen Klinik in Prag über einen Fall von Trichinosis, bei dem während der Erkrankung 16400, nach Ablauf aller Erscheinungen 6000 L. gezählt wurden. Auch die amerikanischen Autoren haben regelmäßig Leukozytose gefunden, z. T. recht hohe Werte, zwischen 20—35000.

Unter 16 leichten Fällen der Homberger Epidemie zeigen 9 Zahlen über 10000, unter 29 mittelschweren Fällen 25 über 10000 und unter 11 schweren Erkrankungen sind 9, bei denen zwischen 10—20000 Leukozyten vorhanden sind. Schwere Krankheitsfälle sind demnach in einem großen Prozentsatz von einer stärkeren Leukozytose begleitet, als leichtere Erkrankungen.

Die Leukozytose ist aber nicht ein charakteristisches Merkmal für die Trichinose; bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen stieg die Gesamtzahl der Leukozyten nicht über 10000, bei 4 Fällen blieb sie sogar unter 6500, trotzdem bei allen Kranken die klinischen Erscheinungen wohl ausgeprägt, z. T. erhebliche Myositis und dauernd Durchfälle vorhanden waren, von denen man nach den bisherigen Erfahrungen Leukozytose erwarten sollte; es kann daher die weniger ausgeprägte Leukozytose oder das Fehlen derselben nicht von bestimmten Erscheinungen abhängig gemacht werden.

Es ist demnach unmöglich, den Grad der Leukozytose als einen sicheren Indikator für die Schwere der Erkrankung zu betrachten, wenn schon nicht übersehen werden darf, daß im allgemeinen schwerere Fälle eine stärkere Leukozytose haben, als leichte Erkrankungen. Die diagnostische Bedeutung der Leukozytose ist daher für die Erkennung der Trichinose nicht groß, doch kann sie gegenüber der Erkrankung von großem Werte sein, die mit der Trichinose am leichtesten verwechselt werden kann, bei welcher aber regelmäßig eine Leukopenie besteht, dem Abdominaltyphus.

Eine wiederholt ausgeführte Leukozytenzählung wird hier in vielen Fällen differentialdiagnostisch recht wertvoll sein, aber ein absolut zuverlässiges Hilfsmittel ist sie nach dem Vorhergesagten nicht.

Ein sicheres diagnostisches Moment ist aber in der Vermehrung der eosinophilen Zellen gegeben, auf deren Verhalten ich jetzt zu sprechen komme.

Eosinophile Zellen. Unter 62 erkrankten Personen, Männern, Frauen und Kindern, weist das Blut eine beträchtliche Eosinophilie auf, die bei verschiedenen Kranken verschieden stark ausgeprägt ist. Das Blut von zwei weiteren Kranken zeigt die bei den übrigen vorhandenen Veränderungen nicht. Der eine Patient ist ein Potator dessen Angaben unglaubwürdig erscheinen, im anderen Falle handelt es sich um eine Hysterica, die wohl erkrankt war, aber nach meiner Überzeugung nicht an Trichinosis. Daß diese zwei Personen, in deren Blut die charakteristischen Veränderungen fehlten, auch an Trichinosis erkrankt sein wollen, ist meines Erachtens zurückzuführen auf die erfahrungsgemäß bei Epidemien zutage tretende Erscheinung, daß zuweilen Personen, welche nicht an der epidemischen Krankheit leiden, auch die für die herrschende Epidemie charakteristischen Erscheinungen an sich verspüren wollen.

Bei den leichteren Erkrankungen erreichen die Eosinophilen im allgemeinen keine so hohen Werte wie bei den schweren Fällen, doch ist es nicht möglich, hier eine scharfe Grenze zu ziehen. Vereinzelte leichte Erkrankungen zeigen eine starke Eosinophilie, während umgekehrt ein schwer verlaufender Fall bei einer Gesamtleukozytenzahl von 5800 nur 3,2—5,9 % E. (abs. 280—560) aufwies (Fall 56). Diese Beobachtung steht zwar vereinzelt da, aber unter den mittelschweren Fällen sind ebenfalls einige, bei denen das klinische Krankheitsbild ganz andere Werte erwarten läßt.

Das Vorhandensein oder das Fehlen von bestimmten Krankheitssymptomen ist von keinem Einfluß auf die Größe der Eosinophilie. Berücksichtigt man aber, daß bei 16 leichten Erkrankungen nur 5 Werte über 20 % aufweisen, während es unter 44 schwereren Fällen deren 30 sind, so ist es unverkennbar, daß schwerere Erkrankungen durch eine stärkere Eosinophilie ausgezeichnet sind.

Die Schwere der Erkrankung ist wohl sicher abhängig von dem Grade der Infektion und ich neigte nach den Befunden aus den Muskelstücken dahin, den Grad der Eosinophilie in ein gewisses Abhängigkeitsverhältnis zu bringen mit der Anzahl der im Muskel vorhandenen Trichinen. Der Patient mit den sehr reichlichen Trichinen im Biceps hatte 5030 E., die beiden anderen mit den spärlich vertretenen Parasiten nur 3150 bzw. 1600.

Eine solche Theorie ist aber hinfällig, denn es ist bekannt, daß die Trichinen nicht gleichmäßig in den Muskeln verteilt sind,

sondern oft in Nestern sitzen, so daß man in einem Stück sehr viele, in einem anderen wenig haben kann. Gegen diese Theorie spricht ferner der Umstand, daß alle 3 Fälle gleich schwer verliefen. Wir können demnach uns noch kein sicheres Urteil darüber bilden, wodurch der Grad der Eosinophilie bedingt wird, da die Zahl der im Körper vorhandenen Parasiten beim Lebenden nicht gut bestimmt werden kann.

Es war mir leider nicht vergönnt, die Epidemie auch im Anfangsstadium zu beobachten; es wäre von außerordentlicher Bedeutung, wenn der vollgültige Nachweis gebracht werden könnte, daß die Vermehrung der Eosinophilen schon in den ersten Krankheitstagen vorhanden ist.

Die frühesten Beobachtungen bei dieser Epidemie fallen auf den 14. und 15. Krankheitstag, an welchen schon eine Eosinophilie zwischen 40—50 % besteht; der Freiburger Fall hatte am 10. Krankheitstag 44,5 % E. (abs. 7120); das ist die früheste Beobachtung, die bisher über das Auftreten dieser Blutveränderung gemacht werden konnte; die in Amerika beschriebenen Fälle kamen erst nach dem 14. Tag in Behandlung.

Ist am 10. Tag schon eine Eosinophilie von 44,5 % vorhanden, am gleichen Tag abends 49,2 % (abs. 10230), so können wir annehmen, daß auch schon einige Tage früher die Vermehrung begonnen hat. Überlegen wir ferner, daß die Krankheitserscheinungen nach der 1. Woche sich nicht mehr erheblich ändern, so liegt kein Grund vor, die Eosinophilie von dem Auftreten eines einzelnen klinischen Symptoms abhängig zu machen, zumal wenn wir in Betracht ziehen, daß auch bei Helminthen, die den Darmkanal nicht verlassen, nicht in den Körper eindringen, wie Taenia, Anchylostomum, diese Blutveränderung eintritt, die demnach nur durch einen von dem Parasiten ausgehenden Reiz entstanden sein kann. Wir müssen daher annehmen, daß schon mit dem Freiwerden der Parasiten aus den Kapseln oder dem Heranreifen derselben im Darm auch bei der Trichinosis gewisse Wirkungen auf die Eosinophilen ausgeübt werden, die eine Vermehrung derselben verursachen, bevor die Embryonen in den Körper eindringen.

Gelingt es hiermit auch nicht, den sicheren Nachweis zu liefern, daß die Eosinophilie auch ein Frühsymptom ist, so werden wohl weitere, frühzeitig angestellte Untersuchungen beweisen, daß die vorhergehende Überlegung nicht unrichtig ist.

Wie wenig die Eosinophilie abhängig ist von den klinischen Erscheinungen, speziell von der Myositis, geht aus dem Um-

stande hervor, daß viele Rekonvaleszenten noch eine beträchtliche Vermehrung dieser Zellen haben; darunter sind Personen, die sich selbst für völlig gesund halten und schwere Arbeit leisten; bei ihnen konnte ich keine Residuen ihres überstandenen Leidens feststellen. Es sind dies 15 Personen, bei welchen Werte zwischen 6,2—45,2 % vorkommen. Natürlich besteht bei allen Patienten, solange die Krankheitserscheinungen ausgeprägt sind, Eosinophilie verschiedenen Grades, wie es nicht anders zu erwarten ist, denn die Krankheitssymptome und die Eosinophilie haben zu allerletzt dieselbe Ursache.

Wir müssen daher schließen, daß, solange noch Parasiten im Darm sich befinden oder die in den Muskeln befindlichen Trichinen sich noch nicht abgekapselt haben, so daß ihre Stoffwechselprodukte in den Kreislauf gelangen, die Ursache nicht beseitigt ist, die zur anhaltenden Vermehrung der eosinophilen Zellen Anlaß gibt.

Neutrophile Zellen. Diese Zellart zeigt bei ausgesprochener Leukozytose in vielen Fällen nur eine geringe Zunahme ihrer normalen absoluten Werte, in anderen sinken diese um so tiefer unter die Norm, je größer die Vermehrung der Eosinophilen ist, so daß ein gegensätzliches Verhalten der beiden Zellarten deutlich zum Ausdruck kommt. Es entspricht diese Beobachtung dem Verhalten, das Eosinophile und Neutrophile auch bei anderen Erkrankungen zeigen; in Krankheiten, bei welchen eine neutrophile Leukozytose vorhanden ist (Pneumonie, Angina, eitrige Exsudate, Abszesse usw.) verschwinden die Eosinophilen oder sind vermindert.

Der Prozentgehalt des Blutes an dieser Zellart ist in allen Fällen mehr oder minder stark herabgesetzt; Werte zwischen 30—60 % sind die häufigsten, doch finden sich auch Werte von nur 13,1 (abs. 1060); dabei muß schon hier bemerkt werden, daß oft eine gleichzeitige Vermehrung der Lymphozyten die prozentuellen Werte der Neutrophilen noch stärker herabdrückt. So enorm geringe Zahlen der Neutrophilen, die doch eine für den Menschen spezifische Zellart darstellen, wie man sie in den Angaben von W. W. Kerr vorfindet, der bei einem Falle unter anderem 3,1 und 0,75 % N. aufzeichnet, erscheinen mir auffallend, um so mehr, da der betreffende Autor keine gleichzeitigen Leukozytenzählungen vorgenommen hat. Die Angaben der anderen amerikanischen Autoren bewegen sich in den auch von mir gefundenen Grenzen. Mit dem Nachlaß des Reizes, der zur Vermehrung der Eosinophilen führt und eine negative Wirkung auf die Neutrophilen auszuüben scheint, nehmen diese Zellen wieder zu; auch die Übergangsformen

treten in sehr vielen Fällen zahlreicher auf, bis zu 20,5 % (abs. 1600), während sie anfangs durchweg spärlich vertreten sind, so daß auch hierdurch eine neu einsetzende Tätigkeit der hämatopoëtischen Organe zum Ausdruck kommt, die bestrebt ist, den Mangel des Blutes an neutrophilen Zellen auszugleichen.

Lymphozyten. Mit dem Eintritt der Rekonvaleszenz vermehren sich auch die Lymphozyten. 42 Fälle weisen Werte zwischen 30—60 % auf und die absoluten Zahlen zeigen, daß diese Vermehrung keine scheinbare ist, sondern daß eine richtige Lymphozytose vorliegt.

Aus den Berichten von Cohnheim über 17 während der Hederslebener Epidemie ausgeführten Sektionen geht hervor, daß die solitären Drüsen und die Peyer'schen Plaques geschwollen, sowie die Mesenterialdrüsen vergrößert waren. Diese Befunde sowie die in vielen Fällen vorhandene Milzschwellung dürfte das Entstehen der Lymphozytose erklären, die in gleich starkem Maße auch beim Abdominaltyphus vorkommt, bei welchem eine Vermehrung oder Vergrößerung des lymphadenoiden Apparates in derselben Weise stattfindet.

Oft besteht die Lymphozytose noch, wenn die eosinophilen Zellen fast normale Werte wieder erreicht haben, so daß bei der gleichzeitigen Vermehrung der Übergangsformen und der Blutplättchen das Blut noch eine charakteristische Beschaffenheit behält, aus welcher mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Art der vorhergegangenen Erkrankung ein Schluß gezogen werden kann. —

Es bleibt noch übrig, auf das morphologische und färberische Verhalten der weißen Blutkörperchen einzugehen. Die im peripheren Blut vorhandenen Eosinophilen zeigen an Größe, Beschaffenheit ihres Kerns und Aussehen ihrer Granula keinerlei abnormes Verhalten. Manchmal liegen die Granula sehr dicht in der Zelle, in fast allen Präparaten haben sie aber die charakteristische Lagerung, so daß zwischen einzelnen Gruppen kleinere oder größere Lücken entstehen oder auch vorwiegend eine Hälfte der Zelle von den Granula eingenommen ist, während der Kern in der anderen Hälfte der Zelle etwas exzentrisch liegt. In keinem einzigen Falle sind die Granula spärlich vorhanden. Ihr färberisches Verhalten zeigt rein azidophile Eigenschaften.

In den Neutrophilen sind ebenso keine Granula enthalten, die in irgend einer Beziehung an die eosinophilen erinnern. Neutrophile und Eosinophile zeigen keinerlei Annäherungen oder Übergänge im peripheren Blut. Es muß dies besonders betont werden,

da von anderer Seite gerade im peripheren Blut sehr reichlich Übergangsformen gefunden wurden, so berichtet Thomas Mc. Crae, daß er am 16. Krankheitstag bei einem Manne unter 219 gezählten Eosinophilen (sic!) nur eine einzige typische Eosinophile gefunden habe; alle anderen 218 zeigten Übergänge von den Neutrophilen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung machten diese atypischen Formen den normalen eosinophilen Zellen Platz.

Das ist ein ganz auffallender Befund. Auch Atkinson beobachtete Granula in den Eosinophilen, die wie neutrophile waren, aber glänzender und leuchtender und hält diese für Übergänge.

Brown, der die besten Untersuchungen geliefert hat, sah im Blut keine Übergänge.

Ich habe viele Fälle aus denselben Krankheitstagen untersucht und kann keinen Beitrag zu der Beobachtung Mc. Crae's und Atkinson's bringen. Die einzige Zellart, die Übergänge zu den eosinophilen zeigt, sind die basophilen Zellen, so auffallend dies auf den ersten Blick erscheint. Ihre Granula sind verschieden groß und zahlreich, wie man es auch sonst sieht, aber oft liegen zwischen den dunkelrot gefärbten Granula einige, die leuchtend azidophil erscheinen; manchmal sind sie so zahlreich, daß man im Zweifel ist, ob eine eosinophile oder basophile Zelle vorliegt. Nach Pappenheim und Hirschfeld gehen die Basophilen aus den Eosinophilen hervor. Aus diesen nur spärlichen und bei wenigen Fällen erhobenen Befunden auf ein ausschließliches Entstehen der so reichlich vorhandenen Eosinophilen aus den nicht vermehrten Basophilen zu schließen, geht aber nicht an.

In den Lymphozyten sind die azidophilen „Granula" im allgemeinen reichlicher, wie bei allen anderen von mir beobachteten Erkrankungen; oft sind sie staubförmig, oft liegen zwischen den staubförmigen Körnchen einige grobe Körner, leuchtend rot, die aber eckig sind und keine große Ähnlichkeit mit den eosinophilen Granula besitzen. Der Reichtum der großen und besonders der kleinen Lymphozyten an azidophilen Körnern ist aber auffallend.

Diagnostische Bedeutung der Eosinophilie.

Alle Autoren, die bei Trichinosis Eosinophilie nachgewiesen haben, heben die Bedeutung dieser so auffallenden Blutveränderung als ein Hilfsmittel zur Stellung der Diagnose hervor. Howard fand in einem Falle keine Vermehrung; er machte keine Leukozytenzählungen, sondern prüfte nur die gefärbten Trockenpräparate. Da Costa beobachtete in einem weiteren Falle bei 22000 L. nur

0,5 % E. Auch unter den Homberger Erkrankungen finden sich 3, deren klinisches Krankheitsbild für Trichinosis sehr charakteristisch ist, bei denen aber eine deutliche Vermehrung der Eosinophilen fehlt. Der eine Patient war schwerkrank und für die Wahrscheinlichkeit, daß er an Trichinosis litt, spricht der Umstand, daß seine ganze Familie nach Genuß des verdächtigen Fleisches auch erkrankt ist.

Stellt man alle bisher beobachteten Fälle zusammen, so betragen die Erkrankungen, bei welchen die charakteristische Blutveränderung fehlt, doch nur einen verschwindenden Bruchteil jener Summe. Die Bedeutung der Eosinophilie verliert daher nicht an Wert, besonders wenn wir berücksichtigen, daß die Erkrankung, welche am leichtesten bei vereinzelt zur Beobachtung kommenden Fällen von Trichinosis zur Verwechslung Anlaß geben kann, der Abdominaltyphus, sich durch völliges Fehlen der eosinophilen Zellen auszeichnet.

Eine Aufzählung aller jener Erkrankungen, bei welchen eine verschieden starke Eosinophilie eintritt, ist in den letzten Jahren mehrmals unternommen worden. Ich verweise auf die Arbeiten von Zappert, Wolff, S. Bettmann und St. Klein, sowie auf die hämatologischen Lehrbücher. Krankheiten, die mit einer so starken Eosinophilie einhergehen, wie sie bei Trichinosis beobachtet wird, sind selten.

Bei Pemphigus fand Zappert als höchste Werte 29,2 und 33 %, Lazarus bei Urticaria 60 %. Brown bei chronischer Dermatitis herpetiformus 44,3 %. Im Oktober 1902 beobachtete ich bei einem 19jährigen Mädchen, das im Anschluß an Röteln eine universelle akute Dermatitis bekam, eine allmäliche Steigerung der Eosinophilen von 1,3 % (abs. 60) auf 41,4 % (abs. 5090) innerhalb 18 Tagen. Bekannt sind die Befunde Bückler's, der unter Leichtenstern arbeitete. Er fand, daß alle Helminthenarten, auch die harmlosesten, eine Eosinophilie verschiedenen Grades bewirken können. Cabot fand bei 19 Anchylostomumerkrankungen eine Eosinophilie von durchschnittlich 10,3 %.

Die Tatsache, daß auch bei anderen Erkrankungen Eosinophilie in starkem Maße vorkommen kann, schwächt die Bedeutung der Blutveränderung bei der Trichinosis nicht ab, haben doch alle jene Erkrankungen in ihrem klinischen Verlauf keine Ähnlichkeit mit der Trichinosis. Diejenigen Erkrankungen, welche die Diagnosestellung eines isoliert zur Beobachtung kommenden Falles schwierig gestalten können, sind der Abdominaltyphus und die Polymyositis.

Die Leukopenie und das Fehlen der Eosinophilen auf der einen Seite, die Leukozytose und die fast immer vorhandene Eosinophilie auf der anderen Seite schaffen so klare Merkmale, die für klinisch unklare Fälle bei der Stellung der Diagnose geradezu allein entscheidend sein können.

Über die Blutzusammensetzung bei der so seltenen Polymyositis habe ich keine Beobachtung machen können.

Bei epidemisch auftretenden Erkrankungen wird man zur Klarstellung der Krankheitsursache des Nachweises der Eosinophilie nicht notwendig bedürfen, wenn die Möglichkeit noch vorhanden ist, das trichinöse Fleisch selbst nachträglich zu untersuchen. Dies wird nicht immer der Fall sein und auch bei dieser Epidemie konnte man kein Stückchen des verdächtigen Fleisches erlangen. Wie sehr dadurch die Unsicherheit über die Natur der Erkrankung aufrecht erhalten wurde, beweist der Umstand, daß die Überzeugung, so handle sich bei dieser, in allen Verhältnissen sonst so klaren Epidemie um Trichinose, auch bei den beteiligten Ärzten lange Zeit nicht ungeteilt war. Wieviel leichter können vereinzelte Erkrankungen oder verstreut liegende Fälle die Ansichten der Ärzte über die Natur der Erkrankung täuschen. Sowohl der Freiburger Fall, wie einzelne der in Amerika zur Beobachtung gekommenen Erkrankungen wurden zuerst für Typhus gehalten, weil eben das Krankheitsbild sehr ähnlich war und bei den herrschenden hygienischen Verhältnissen der Gedanke an Trichinosis außerordentlich fern liegen mußte. Erst die Blutuntersuchungen lieferten in allen Fällen das überraschende Resultat der Eosinophilie und führten zur schließlichen Erkennung der Erkrankung.

Wie weit aber der Irrtum in der Diagnose gehen kann, selbst wenn der Gedanke an Trichinosis zu allererst kommen sollte, beweisen folgende interessante Tatsachen, die mir die Aufdeckung einer zweiten Epidemie ermöglichten.

Ende August, während alle Gemüter über die in Homberg herrschende Epidemie am stärksten erregt waren, kam der Kreisarzt auf seiner regelmäßigen Inspektionsreise nach dem Dorfe Wallenstein. Das liegt, ungefähr 15 km von Homberg entfernt, in einem Tal, dessen Bewohner auf den Verkehr mit Homberg angewiesen sind. In den näher gelegenen Dörfern waren verschiedene Erkrankungen vorgekommen, die Bewohner hatten z. T. auch Fleisch von den beiden Metzgern bezogen. Ein Landwirt aus diesem Dorf klagte dem anwesenden Kreisarzt über Beschwerden, die alle charakteristisch waren für Trichinose; der Mann war

schwerkrank, konnte sich nur mühsam über die Straße schleppen; er wollte aber schon am 4. August und nur an diesem Tage in Homberg, in der Wirtschaft des einen Metzgers rohes Hack gegessen haben. Weil die Epidemie erst seit dem 20. August spielte, wurde der Mann als nicht verdächtig zurückgewiesen und bekam ein Mittel gegen Kreuzschmerzen.

Zwei Wochen später kam auch der Amtsrichter durch das Dorf und sagte dem Manne, der ihm auch dieselben Klagen vorbrachte, er solle sich einmal von mir untersuchen lassen. Der Landwirt kam am 19. September nach Homberg; sein Blut zeigte noch eine hochgradige Eosinophilie. Auf Veranlassung des Amtsgerichts machte ich eine Muskelexzision, bekam aber bei der großen Ängstlichkeit des sehr schwachen Mannes nur ein kleines Stückchen aus dem Rande des Biceps, in welchem keine Trichinen waren, deren Nachweis gerade in diesem Falle sehr erwünscht gewesen wäre. Am 8. Oktober ging ich nach Wallenstein, um das Blut dieses Mannes wieder zu untersuchen und hörte im Dorfe, daß ein anderer Bauer aus derselben Ortschaft ein paar Tage früher ebenso erkrankt sei wie der Landwirt. Der Mann wurde beigeholt und ich hörte von ihm ein Krankheitsbild, wie es nicht schöner für Trichinosis gedacht werden kann. Wie er am schwersten krank war, Ende August, wurde ein Arzt aus einem entfernteren Dorfe geholt. Der soll gesagt haben „Sie haben einen schweren Herzfehler". Der Patient hatte damals über 40° Fieber, starke Dyspnoe und Herzklopfen. Der Arzt kam nicht wieder. Dieser Mann fährt täglich die Milch aus jenem Tal nach Homberg, nimmt auf dem Rückweg jeden Samstag rohes Hack von einem der beiden Metzger mit nach Hause und verzehrt dabei etwas von diesem Hack in der Wirtschaft des Metzgers, so auch am 1. August. Einige Tage darauf wurde er krank. Sein Blut zeigte noch am 19. September eine starke Eosinophilie.

Durch Nachfragen habe ich in kurzer Zeit noch 3 Leute gefunden, die in jener Zeit unter trichinosisartigen Erscheinungen erkrankt sind, darunter den einen Metzger selbst; einen jener Fälle konnte ich noch untersuchen; die Blutbefunde sind folgende: (siehe Tab. S. 27).

Diese Beobachtungen beweisen zunächst, daß schon anfangs August oder Ende Juli eine Infektion stattgefunden hat; warum nicht schon damals eine Epidemie auftrat, darüber lassen sich verschiedene Erklärungen aufstellen. Die 3 untersuchten Männer geben an, das Hack sei „grünlich" gewesen, so daß sie es nicht

Nr.	Alter und Geschlecht	Tag der Infektion	Tag der Erkrankung	Datum	Zeit	Krankheitstag	Leukozyten	Blutplättchen	Leukozyten						Zahl der gezählten Leukozyten
									Neutrophile	Lymphozyten	Mononukl. u. Übergangsf.	Eosinophile %	Eosinophile abs. im cbm	Basophile	
58	42 m.	4. VIII.	10. VIII.	19. IX.	10 h a. m.	41.	15600	+	36,6	29,3	1,1	32,9	5130	0,2	548
				8. X.	4½ h	60.	10000	++	39,8	30,8	0,6	27,8	2780	1,0	503
59	20 „	1. „	4. „	„	5 h p. m.	66.	14600	+	30,2	31,7	0,3	37,7	5280	0,2	663
60	33 „	4. „	10. „	„	12 h	63.	6800	+	53,6	25,5	5,4	1,88	1280	0,8	373

aufessen konnten. Der Metzger wird daher jenes verdorbene, schlecht aussehende Fleisch sowenig wie möglich roh verkauft haben; er hat vielleicht Würste daraus gemacht und nach dem Kochen waren die Trichinen vernichtet. Diese Erkrankungen beweisen aber auch, daß die Trichinosis in vielen Fällen gar nicht erkannt wird oder erkannt werden kann, wenn sie isoliert in einer Gegend zur Beobachtung kommt, wo diese Erkrankung selten ist. Vielleicht ist aber die Trichinosis nur so selten, weil sie bisher schwierig zu erkennen war; dafür sprechen die in den letzten Jahren in Amerika von Zeit zu Zeit wiederkehrenden Veröffentlichungen über isolierte Erkrankungen, dafür spricht auch jener Freiburger Fall.

Der praktische Wert dieser Blutveränderungen liegt darin, daß durch ihren Nachweis ein leicht zu beobachtendes Symptom gefunden ist, welches mit fast absoluter Sicherheit die Stellung einer sicheren Diagnose ermöglicht, auch zu einer Zeit, wo die Trichinen auf ihrer Wanderung noch nicht in die Muskeln gelangt sind, wo also überhaupt die, bisher allein entscheidende Muskelexzision noch kein positives Resultat haben kann. Wie selten es gelingt, die Darmtrichinen in den Fäces nachzuweisen, ist bekannt.

Der Nachweis, daß Eosinophilie schon in den ersten Tagen vorhanden ist, muß, wie erwähnt, noch geliefert werden. Die immer häufiger in Anwendung kommende Blutuntersuchung bei fieberhaften Erkrankungen wird dazu mehr Gelegenheit geben, als früher vorhanden war. Ermöglicht daher der Nachweis der Eosinophilie eine sichere Frühdiagnose, so können wir auch frühzeitiger diejenigen Maßregeln treffen, welche ein Weiterumsichgreifen der Epidemie verhindern sollen.

Veränderungen an den Muskeln

wurden seit den grundlegenden Arbeiten von Zenker, Virchow, Leuckhardt, Cohnheim und Fiedler mehrfach beschrieben; neuere Arbeiten von Lewin, Nonne und Höpfner, Graham sind auf das Stadium der Einwanderung der Trichinen mit seinen Reaktionserscheinungen ausführlich eingegangen und haben schon bekanntem einige neue Tatsachen hinzugefügt, die sich auf die Art der Muskeldegeneration beziehen. Insbesondere hat Ehrhardt an einem reichen Material von infizierten Kaninchen alle Stadien der trichinösen Entzündung in eingehender Weise beschrieben und auch über Muskelveränderung bei akuter menschlicher Trichinose in zwei Fällen Untersuchungen angestellt.

Der Zweck meiner Untersuchungen war jedoch nicht der, die neueren Ergebnisse dieser immerhin selten zu Gesicht kommenden akuten Veränderungen durch weiteres Material zu stützen, sondern mir lag daran, eine äußerst interessante und bisher einzige Beobachtung, die Th. R. Brown in seiner Arbeit veröffentlicht hat, auf ihre Richtigkeit zu prüfen.

Außer den schon bekannten Veränderungen fand Brown im ganzen Muskel zerstreut, am meisten an jenen Stellen, die zerfallene Muskelpartien enthielten, polymorphkernige Zellen, von denen viele Eosinophile waren. In einigen zeigten die Granula rein azidophile Tinktion, in anderen wohl charakterisierten Zellen waren Übergänge von neutrophilen zu azidophilen Granula. Brown hält diese Zellen für Phagozyten, weil sie besonders reichlich in den mehr degenerierten Partien vorhanden waren, und manchmal sah er sie in kleinen Lücken und Buchten des degenerierten Muskels liegen, wie wenn sie sich da hineingefressen hätten. Von der falschen Auffassung, die Reste der Muskelfibrillen, welche bei der körnigen Degeneration entstehen, für die späteren eosinophilen Granula zu erklären, schützte ihn das verschieden färberische Verhalten. In einem zweiten Muskelstück, welches demselben Manne 14 Tage später entnommen wurde, war die Zahl der Eosinophilen größer als das erstemal, während die Neutrophilen abgenommen hatten. Im peripheren Blut waren gleichzeitig die beiden Zellarten in einem annähernd gleichen Zahlenverhältnis zueinander vertreten.

Die Anwesenheit von vielen Neutrophilen im ersten Muskelstück, dazwischen manche typische Eosinophile und vereinzelte Übergangsformen, sowie die viel größere Anzahl von E. 2 Wochen später, führen Brown zu dem Schlusse, daß diese Zellen an Ort

und Stelle des degenerierenden Muskels gebildet werden, wobei er annimmt, daß die degenerierte Substanz bei der Aufnahme durch die Neutrophilen eine Umwandlung erfährt oder vielleicht in gelöster Form aufgenommen wird. Die eosinophilen Granula hält er nicht für Stücke des degenerierten Muskels, sondern für Produkte der Zelle selbst.

Diese Theorie erscheint nicht unlogisch und ich bin an die Untersuchung meiner Präparate gegangen, in der sicheren Erwartung, Ergebnisse zu bekommen, welche Brown's Angaben bestätigen könnten.

Es war mein Bestreben, Muskelexzisionen aus verschiedenen Krankheitsstadien zu machen; die Patienten lagen aber in keinem Krankenhause, sondern befanden sich in ihren Wohnungen, mit häuslichen Arbeiten beschäftigt, oder waren wieder ihrem Berufe nachgegangen, um keine weiteren Verluste zu erleiden. Unter diesen Umständen wurde es schwer, Bereitwillige zu finden; nachdem das erste Interesse an der neuen Sache vorüber war, konnte ich keinen Patienten mehr dazu bewegen, den an sich ungefährlichen Eingriff zu erdulden, zumal er unvermeidlich mehrere Tage Arbeitsunfähigkeit zur Folge hatte. So konnte ich für meine Zwecke nur bei 3 Patienten Muskelexzisionen vornehmen, wovon das eine Stück für frische Präparate Verwendung fand. Die beiden anderen Stücke stammen von den Patienten Nr. 47 und 55 und wurden am 29. bzw. 27. Krankheitstag exzidiert.

Nr. 55 war sehr reichlich von Trichinen durchsetzt; in dem kaum 1 ccm großen Stück waren nach Schätzung 5—600 Trichinen vorhanden. Nr. 47 enthielt weniger Trichinen, wenigstens gerade das exzidierte Stück. Der Muskel war im lebenden Zustande glasig, auffallend rot und bei Untersuchung des frischen Präparates dicht und zäh.

Beide Präparate wurden in Formol gehärtet, mit Celloidin imprägniert und mit verschiedenen Farblösungen behandelt. Färbte man nach kurzer Vorfärbung in Hämatoxylin 16—20 Stunden in Eosinglyzerin, so entstanden die brauchbarsten Bilder.

Die Muskelsubstanz zeigt eine verschieden starke Affinität zum Eosin; einzelne Muskelfasern sind normal gefärbt, viele blaßgrau oder grauviolett, so daß schon bei der makroskopischen Besichtigung des Schnittes das fleckige Aussehen auffällt. Sehr blaß gefärbte Fasern erscheinen durchscheinend. Oft findet man zwischen zwei sehr blassen Fasern eine normal gefärbte, oder in einem Brei zugrunde gegangener Muskelsubstanz liegen längere und kürzere

Faserstücke, die Eosin gut angenommen haben und an ihrer Querstreifung die kaum veränderte Beschaffenheit erkennen lassen.

Die entzündlichen Veränderungen sind sowohl parenchymatöser wie interstitieller Art und erscheinen unabhängig von dem Sitze der Trichinen; abgesehen von der körnigen Degeneration, die für die trichinenhaltigen Fasern charakteristisch ist, finden sich entzündliche und regenerative Prozesse über den ganzen Muskel ausgebreitet. Die auffallendste Veränderung wird jedoch durch die interstitielle Entzündung bewirkt, die bei der Trichinosis in viel stärkerem Maße hervortritt, als bei Myositis anderer Ätiologie.

Eine eingehende Schilderung aller mikroskopisch sichtbaren Veränderungen liegt außerhalb des Zweckes dieser Arbeit und würde auch nicht Neues zutage bringen, da diese Verhältnisse gerade in letzter Zeit ausführlich beschrieben worden sind. Ich erwähne daher die Veränderungen nur soweit, als sie im Zusammenhang mit den eosinophilen Zellen stehen und auf Vorhandensein und Fehlen derselben einen Einfluß haben.

Betrachtet man auf einem Längsschnitt durch die Muskulatur den Sitz einer Trichine (s. Fig. 1), so sieht man in dem homogenen Inhalt der im Entstehen begriffenen Kapsel eine Lücke, von deren gewöhnlich runden Begrenzung einzelne Septen mehr oder weniger weit in das Lumen vorspringen. Diese gefächerte Linie entspricht der Umgrenzung der Trichinenwindungen, die durch die Schnittfläche getroffen sind. Der Leib der Trichine ist gewöhnlich ausgefallen, selten ist ein Stück von ihm noch vorhanden. In der blauviolett gefärbten Masse des übrigen Kapselinhalts fallen die großen bläschenförmigen Fibroblasten auf, besonders zahlreich an den Polen, wo sie vor den Bewegungen der Trichine geschützter sind. An einzelnen Stellen kann man deutlich den Einbruch von Bindegewebe in die Kapsel verfolgen.

Die Kapsel ist umgeben von einem Wall kleinzelliger Infiltration, die wesentlich aus Lymphozyten gebildet ist, doch finden sich auch Bindegewebszellen, weniger polymorphkernige Leukozyten. Die Anhäufung dieser Zellen ist an den Kapselpolen am stärksten ausgebildet. An diesen Infiltrationsherd schließt sich die körnig degenerierte Faser an, die, bei Ölimmersion betrachtet, aus einem Brei von in Auflösung begriffenen, fast homogenisierten Muskelfibrillen besteht. In ihm liegen noch kleine Stücke mehr oder minder veränderter Muskelsubstanz, die durch viele Vakuolen voneinander getrennt sind. Der Wall kleinzelliger Infiltration um die Kapsel der Trichine endet an diesem Detritus in ziemlich scharfer

Grenze; die zelligen Elemente sind spärlich und gleichmäßig über diese Masse verteilt; zwischen wenigen Fibroblasten sieht man einige Lymphozyten und sehr viele polymorphkernige Leukozyten, von denen über die Hälfte wohlcharakterisierte Eosinophile sind.

Sie liegen unregelmäßig verteilt, manchmal 4 nebeneinander, oft neben den vielen Lücken, manchmal auch in oder auf diesen. Doch kann ich keinerlei Beziehung erkennen zwischen den Eosinophilen und diesen Lücken, so daß die Angabe von Brown, die Zellen hätten sich gleichsam hineingefressen, keine Bestätigung findet. In dem Wall von Zellen, der die Trichine umgibt, ist niemals eine Eosinophile vorhanden und auch an dem Rande desselben finden sie sich selten und nur vereinzelt. Auch weiter entfernt von dem Sitze der Trichinen sind die Eosinophilen vorhanden, überall, wo die interstitielle Entzündung in ihrer verschiedenen Stärke ausgeprägt ist. Im Perimysium internum sind vielfach Zellhaufen, die, je nachdem sie zur Schnittfläche liegen, eine andere Gestalt haben. Oft sind sie schlauchförmig, erstrecken sich in beträchtlicher Längenausdehnung zwischen den Muskelfasern; ist die Myositis ausgeprägter, so nimmt die Zellanhäufung eine elliptische Gestalt an, die Degeneration der benachbarten Muskelfasern ist dann eine stärkere.

Die Zahl dieser verschieden gestalteten Herde, von denen die schlauchförmigen überwiegen, ist eine größere als die Zahl der vorhandenen Trichinen, so daß die Annahme berechtigt erscheint, daß diese interstitiellen Zellansammlungen die Wege darstellen, auf welchen die Embryonen durch den Muskel gewandert sind, bevor sie sich endgültig in einer Faser festgesetzt haben. Verfolgen wir diese Deutung, so haben auf diesen Wegen die Trichinen oder deren Stoffwechselprodukte einen lebhaften Reiz ausgeübt, der sich in der stärkeren Zellinfiltration ausdrückt. An dieser strangförmigen interstitiellen Entzündung beteiligen sich spärlich Fibroblasten und Lymphozyten, auch polymorphkernige Leukozyten, dagegen regelmäßig eine große Zahl Eosinophile. Oft betragen sie die Hälfte aller Zellen, manchmal sieht man fast ausschließlich eosinophile Zellen, so daß eine reine eosinophile Entzündung vorliegt. Sie drängen sich in die benachbarten Interstitien, oft in Gruppen von 3—6, manchmal liegen sie vereinzelt in der Reihe der Muskelkerne und erinnern durch ihre in diesem Falle vorhandene langgestreckte Gestalt an Bindegewebszellen. Es liegt aber kein Grund vor, wegen dieser Gestaltsveränderung an ihrer leukozytären Natur zu zweifeln; da, wo Raumbeengung vorhanden ist, passen sie sich

eben an. Sind die Interstitien weiter, so haben sie ihre normale Gestalt. Ist bei einem interstitiellen Herd die angrenzende Muskelfaser in Auflösung begriffen, so sieht man Bilder, ähnlich den Howship'schen Lakunen der Knochen; gewöhnliche und eosinophile Leukozyten brechen in die Muskelsubstanz ein, indem sie das Sarkolemm durchdringen; diese Stellen sieht man aber selten. Hier, am Rande des in Auflösung begriffenen Muskels liegen die Eosinophilen spärlich und vereinzelt (s. Fig. 2).

Da, wo im Bindegewebe größere Kapillaren liegen, die stärker gefüllt erscheinen, sieht man diese von einem schwachen Wall von Leukozyten umgeben, sowohl mono- wie polynukleäre; darunter sind spärlich Eosinophile; auch in der Nachbarschaft der Gefäße liegen sie nur vereinzelt, wie überall im Muskel, wo die Wirkung der Trichine oder ihrer Stoffwechselprodukte sich nicht in besonderer Weise geltend machen kann.

Die eosinophilen Zellen sind überall von gleicher Größe, entsprechend der im hängenden Tropfen untersuchten Formen des peripheren Blutes. Die Kerne färben sich tiefblau, sind charakteristisch zwei oder dreilappig und liegen gewöhnlich etwas exzentrisch. Die Granula sind leuchtend rot, von fast gleicher Größe und liegen im Protoplasma oft in einzelnen Haufen, so daß kleine Lücken entstehen oder, was seltener vorkommt, nur $^3/_4$ des Protoplasmas von ihnen eingenommen wird. Hier und da sieht man auch eine sehr kleine eosinophile Zelle, mononukleär, umgeben von wenigen Granula, oder eine Zelle ist von normaler Größe, auch mononukleär, enthält aber reichlich Granula. Dann liegen gar nicht so selten Haufen verschieden zahlreicher eosinophiler Granula, anscheinend völlig isoliert, ohne Zusammenhang mit einer Zelle. Man muß diese Bildungen, auch die mononukleären Zellen so auffassen, daß eosinophile Zellen in verschiedener Höhe von der Schnittfläche getroffen sind und Hälften von ihnen in zwei Schnitten liegen. Ist nur ein kleines Stück abgeschnitten, so sind in diesem nur Granula vorhanden, in einem größeren findet sich auch ein verschieden großer Teil des Kerns. Auf diese Weise erklärt es sich, daß auch einkernige Eosinophile vorhanden sind, oft von normaler Größe. Im peripheren Blut waren nur polymorphkernige Eosinophile.

Nirgend sind Zellen, bei denen man im Zweifel über ihre Art sein kann, insbesondere Übergänge waren nicht vorhanden. Auch an den Stellen der lakunären Resorption der Muskelsubstanz, wo die Einwanderung der Leukozyten am deutlichsten zu sehen ist

und der Prozeß jedenfalls am jüngsten, liegen nur charakteristische Eosinophile neben gewöhnlichen Eiterzellen. Selbst wenn die Annahme richtig ist, daß die eosinophilen Granula sich hier, an der Stelle des Muskelzerfalls bilden, so erscheint es auffallend, daß keinerlei Erscheinungen den im Entstehen begriffenen Prozeß anzeigen.

Verfolgen wir die von Brown aufgestellte Theorie, so müssen Eosinophile jedesmal entstehen, wenn Muskelsubstanz zerfällt; es muß also bei jeder Form von Myositis eine eosinophile Entzündung eintreten, denn es erscheint sehr unwahrscheinlich, daß in dem einen Falle die Endprodukte des Muskelzerfalls eosinophile Granula sind, während alle anderen Formen der Myositis nicht zur Bildung dieser Granula reichen.

Eine Untersuchung von Myositis bei anderen Erkrankungen wird daher entscheiden können, ob diese Frage in einem für die Brown'sche Theorie günstigem Sinne gelöst werden kann. Brown hat in dieser Richtung keine Untersuchungen angestellt. Ich fand Gelegenheit, zwei Fälle von Myositis typhosa und einen Fall von Myositis in der Nachbarschaft von Gangrän zu untersuchen. Die Muskelstücke stammen aus dem Quadriceps, wurden z. T. in Formol, z. T. in Zenker'scher Lösung gehärtet. Bei Anwendung verschiedener Färbemethoden gelang es nicht, eosinophile Zellen an irgend einer Stelle des Präparats zu finden, ein Resultat, das nicht überraschend wirkt, wenn man sich erinnert, daß die Eosinophilen beim Typhus stark vermindert sind oder überhaupt fehlen.

Eine Erklärung dieses so eigenartigen Verhaltens der Eosinophilen im Muskel fällt nicht schwer, wenn wir berücksichtigen, daß bei der Anwesenheit aller Helminthen im menschlichen Körper eine Vermehrung dieser Zellen stattfindet, wie schon früher erwähnt worden ist. Auch dann ist die Blutveränderung vorhanden, wenn diese Parasiten keine Muskelerscheinungen machen oder wenn sie nur im Darmkanal leben und nicht in den Körper eindringen. Daraus folgt, daß Eosinophilie vorhanden ist, nicht wenn Myositis besteht, sondern wenn Helminthen im Organismus vorhanden sind.

Die Myositis ist nur ein Symptom einer mit Eosinophilie verbundenen Erkrankung und nicht die Ursache der Blutveränderung. Die Brown'sche Theorie erscheint demnach unhaltbar.

Die Anwesenheit einer so großen Zahl dieser seltenen Zellart im Muskel läßt sich dadurch erklären, daß der chemotaktische Reiz hier ein viel stärkerer sein muß, als irgendwo anders im

Körper, weil die Stoffwechselprodukte der Trichinen im Muskel konzentrierter vorhanden sind als im peripheren Blut. Damit steht im Einklang, daß an jenen Stellen der interstitiellen Myositis, welche wir als die Wege der Parasiten auffassen, die Zellen zahlreicher sind, als an anderen Orten. Es erscheint aber auf den ersten Blick auffallend, daß unmittelbar am Sitze des Parasiten oder in seiner nächsten Umgebung sich keine Eosinophilen finden. Allein wir können annehmen, daß bis zu einem gewissen Zeitpunkt der von den Parasiten ausgehende Reiz ein so starker ist, daß er ein Näherrücken der Zellen verhindert. Untersuchungen aus verschiedenen Stadien der Trichineneinwanderung werden über das Verhalten der Zellen in der nächsten Umgebung der Trichinen weitere Klärung schaffen können, als bei dem vorliegenden Material der Fall sein kann. Die spärliche Anwesenheit von Zellen auch da, wo die Trichinen nicht gewandert sind, an Stellen, wo die interstitielle Entzündung nur gering ist, wird dadurch bedingt, daß die Eosinophilen an der lokalen Entzündung in einer Zahl sich beteiligen, die ihrem Prozentgehalt unter den Leukozyten des peripheren Blutes entspricht.

Brown nimmt an, daß die Eosinophilen im Muskel entstehen; die eosinophile Leukozytose muß nach seiner Theorie daher eine sekundäre Erscheinung der Trichinose sein, deren Grad abhängig ist von der Größe des Muskelzerfalls und der Bildung der Granula. Sie ist demnach nur der Ausdruck eines anhaltenden Muskelzerfalls, deren Endprodukte in Form der Granula im peripheren Blute zirkulieren.

Es erscheint doch wahrscheinlicher, daß die stärkere Ansammlung der Zellen im Muskel durch eine Auswanderung aus der Blutbahn erfolgt, weil der chemotaktische Reiz sie nach diesen Stellen besonders stark anlockt. Daß eine Auswanderung möglich ist, beweisen Untersuchungen über den Inhalt von Kantharidenblasen, die ich bei 8 Personen, die an Trichinosis litten, erzeugt habe. Die E. betrugen zwischen 7 und 40 % aller im Exsudat vorhandenen Zellen; in einem Falle trat mit der Steigerung der Eosinophilie des peripheren Blutes auch eine Zunahme dieser Zellen in der Kantharidenblase ein. Kontrollversuche bei 5 gesunden Personen ergaben, daß die E. spärlich, bis zu 3 % vertreten waren. Im hängenden Tropfen sind die Protoplasmafortsätze dieser Zellen gut zu beobachten. Oft wird der ganze Zellleib vom Kern eingenommen und alle Granula liegen in den Pseudopodien, oder einzelne Granula

liegen außerhalb der Zelle, an einem kurzen, feinen Plasmafaden flottierend.

Diese Befunde scheinen auf den ersten Blick im Widerspruch zu stehen mit dem bekannten Neußer'schen Experiment und den Beobachtungen von Lerrede-Perin, aus welchen sich ergibt, daß eosinophile und neutrophile Zellen von verschieden chemotaktischer Reizbarkeit sind; demgemäß können die E. nur an die Orte wandern, welche einen für sie spezifischen Reizstoff besitzen. Meine Befunde beweisen in erster Linie, daß diese Zellen einer Emigration fähig sind; sie wandern auch in die Kantharidenblase ein, weil eine bestimmte Menge des spezifischen Agens aus dem zirkulierenden Blute natürlich auch mit in die Blase übergetreten ist. An der Hautentzündung beteiligen sich die Zellen annähernd entsprechend ihrem Prozentsatz im peripheren Blute.

Über die Bedeutung und Herkunft der eosinophilen Zellen wurden mannigfache Ansichten aufgestellt; eine kritische Beleuchtung dieser Theorien findet sich in der Arbeit von A. Wolff. Aus den Ergebnissen, zu denen dieser Autor kommt, ersieht man, daß Ort und Art ihrer Entstehung sowie ihre physiologische Aufgabe ein noch ungelöstes Problem ist. Über den Ort ihres Entstehens herrschen zwei Ansichten; die eine läßt sich zusammenfassen in den Begriff „lokale Entstehung", Ehrlich und seine Schüler sehen immer noch im Knochenmark die alleinige Stätte ihrer Bildung.

Diese, auch bei der Trichinose sich aufdrängende Frage nach der Herkunft dieser Zellen läßt sich auf Grund des vorliegenden Materials und der an ihm ausgeführten Untersuchungen nicht beantworten. Man wird durch weitere Untersuchungen beim Tierexperiment ihrer Lösung näher kommen können, denn es ist wohl sicher, daß der Beginn dieser so starken Vermehrung der normalerweise spärlich vertretenen Zellart sich am Orte ihres Entstehens wird erkennen lassen.

Es erscheint mir aber von Wert, nachgewiesen zu haben, daß die Eosinophilen nicht lokal entstehen bei einer Erkrankung, deren Erreger in ihrer Wirkung auf das sie umgebende Gewebe genau beobachtet werden können. Die Tatsache, daß alle Helminthen, auch dann, wenn sie nicht in den Körper eindringen, Eosinophilie verursachen, spricht vielmehr dafür, daß ihre Stoffwechselprodukte auf die normalen Bildungsstätten der Eosinophilen einen verschieden

großen Reiz ausüben, der zu einer Vermehrung dieser Zellen und zu ihrer Überwanderung in das Blut führt.

Zusammenfassung.

Die klinischen Krankheitserscheinungen bei der Trichinosis reichen nicht aus, eine sichere Diagnose dieser Erkrankung zu stellen. In Einzelfällen wird die Diagnose ungleich schwieriger, als bei Epidemien.

Zahlreiche, nicht erkannte sporadische Erkrankungen beweisen, daß die Trichinosis sehr wahrscheinlich deshalb so selten diagnostiziert wird, weil sie bei Einzelerkrankungen nicht erkannt wird oder nicht erkannt werden kann.

Durch die in $^4/_5$ aller Fälle vorhandene Milzschwellung bei der Trichinosis schwindet ein wertvolles, differentialdiagnostisches Symptom gegenüber dem Abdominaltyphus; die Auffindung eines neuen, sicheren Krankheitssymptoms gewinnt dadurch noch an Wert.

Die Blutuntersuchung ist neben dem ungleich umständlicheren Verfahren der Muskelexzision die wertvollste Methode zur sicheren Diagnose der Trichinosis; sie ermöglicht mit großer Wahrscheinlichkeit eine Diagnose schon dann, wenn die Trichinen noch nicht in den Muskel eingewandert sind.

Die eosinophilen Zellen zeigen eine fast regelmäßige hochgradige Vermehrung. Andere, mit Eosinophilie verbundene Erkrankungen sind selten, ihr Krankheitsbild sehr verschieden von dem der Trichinosis. Diese Blutveränderung ist daher für die Trichinosis pathognomonisch.

Für die einzelnen Stadien der Erkrankung sind die Schwankungen in den Mengenverhältnissen der Leukozytenarten charakteristisch und bedingt: 1. durch die Wirkung der, von den Trichinen ausgehenden Stoffwechselprodukte auf die Bildungsstätten der Leukozyten, 2. durch eine in der Rekonvaleszenz auftretende Veränderung des lymphatischen Apparates und wahrscheinlich durch einen Zerfall von eosinophilen Leukozyten.

Während der Erkrankung tritt in vielen Fällen Leukozytose, in fast allen hochgradige Eosinophilie ein, während die neutrophilen Zellen eine prozentuelle und absolute Verminderung erfahren.

In der Rekonvaleszenz findet eine starke Vermehrung der Lymphozyten statt und eine Überschwemmung des Blutes durch Blutplättchen. Gleichzeitig zeigen mit der Abnahme der im Blute kreisenden chemotaktischen Stoffe die neutrophilen Zellen das

Bestreben, ihre normalen Werte wieder zu erreichen, während die Eosinophilen allmählich verschwinden.

Im peripheren Blute haben die Eosinophilen normales Aussehen; aus dem seltenen Vorkommen von Übergangsformen zwischen ihnen und den basophilen Zellen ist auf die Entstehung ersterer Zellart kein sicherer Schluß zu ziehen.

Die interstitielle Myositis ist bei der Trichinosis stark ausgeprägt und tritt herdweise auf; sie ist bedingt durch eine erhöhte Zuwanderung eosinophiler Leukozyten nach diesen Herden, welche wahrscheinlich die Wege der wandernden Parasiten darstellen. Die stärkere Ansammlung von Eosinophilen im Muskel kommt dadurch zustande, daß der spezifische Reiz hier ein größerer ist, als an anderen Orten.

Das Fehlen von unreifen Eosinophilen im Muskel bei der trichinösen und das völlige Fehlen der Eosinophilen bei anderen Formen von Myositis sprechen gegen die Ansicht, daß die eosinophilen Granula aus zerfallender Muskelsubstanz entstehen.

Das regelmäßige Vorkommen von eosinophilen Zellen bei allen Erkrankungen, die durch Helminthen bedingt sind, auch bei solchen, die nicht in den Körper einwandern und keine Myositis machen, führt vielmehr zu der Überzeugung, daß die Eosinophilie nicht eine Folge der Myositis, sondern der Helminthiasis ist, zustande gekommen durch chemotaktische Wirkung.

Mit aufrichtigem Danke gedenke ich meines früheren Chefs, Herrn Geheimrat Bäumler, der mir die Anregung gab, auf dem Gebiete der Hämatologie zu arbeiten und dessen großem Interesse an meiner Arbeit ich vieles verdanke, sowie des Herrn Geheimrat Ziegler, der mich mit seinem Rat unterstützte.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

Figur 1. Längsschnitt durch ein Muskelstück mit 2 Trichinen (Hämatoxylin-Eosin. Zeiß: Objekt. A. Ok. 6). In dem homogenen Inhalt der im Entstehen begriffenen Kapsel stellt die fächerförmig begrenzte Lücke den Sitz der Trichine dar, deren Leib ausgefallen ist. Im übrigen Kapselinhalt die großen, bläschenförmigen Fibroblasten. Die Kapsel ist umgeben von einem Wall kleinzelliger Infiltration, wesentlich aus Lymphozyten bestehend. In der Nachbarschaft in verschieden starkem Grade der Auflösung begriffene Muskelfasern, die sich mehr oder minder stark mit Eosin gefärbt haben. In einem Brei zugrunde gegangener Muskelsubstanz sind eosinophile Leukozyten gerade noch erkennbar.

Figur 2. Längsschnitt durch eine herdförmige interstitielle Myositis (Zeiß: $^1/_{12}$ Ölimmersion, Ok. 6). Die Muskelfasern sind durch eine zellige Infiltration auseinandergedrängt, die großenteils aus polynukleären eosinophilen Leukozyten besteht; zwischen diesen spärlich neutrophile Leukozyten und einige Erythrozyten. Hier und da anscheinend mononukleäre Eosinophile und

frei liegende eosinophile Granulahaufen, bedingt durch die verschiedene Lage der betreffenden Zellen zur Schnittfläche. Links Einbruch von eosinophilen und neutrophilen Leukozyten in eine degenerierende Muskelfaser. Vereinzelte in Wucherung begriffene spiralige Muskelkerne.

Literatur.

(Es sind hier nur Autoren erwähnt, welche in den bekannten Lehrbüchern keine oder seltene Erwähnung finden.)

1. Atkinson, Philadelphia Medical Journal 1899 p. 1243.
2. Blumer and Neumann, American Journ. Med. Sciences. 1900 (zitiert nach Cabot).
3. Brown, Thomas R., Studies of Trichinosis. Journal of experimental medizin 1898 Vol. III p. 315.
4. Derselbe, Soc. for Original Research 1899 (zitiert nach Cabot).
5. Da Costa, Clinical Haematology 1901.
6. Mc. Crae, Thomas, A Case of Typhoid Fever, with Trichinosis and Eosinophilia. The American Journal of the Medical Sciences. July 1902.
7. Gwyn, Norman B., Ein fünfter Fall von Trichinosis mit Vermehrung der eos. Zellen. Zentralbl. f. Bakt. 1899 p. 746.
8. Howard, Philadelphia Medical Journal. 1899 p. 1243.
9. Kerr, W. W., Philadelphia Med. Journal. Aug. 1900.
10. Leishmann, W. B., A simple and rapid method of producing Romanowsky staining in malaria and other blood films. The British Medical Journal 1901. 21. Sept.
11. Stransky, F. v., Ein Fall von Trichinosis. Prager medizin. Wochenschr. 1897 p. 597.
12. Thayer, W. S., On the increase of the eos. cells in the circulating blood in trichinosis. The Lancet 1897, Sept. 25, p. 787.
13. Cabot, A guide of clinical examination of the blood. III. Auflage 1898. Longmans Green u. Comp.

II.

Aus dem pathologischen Institut in Leipzig.
(Prof. Marchand.)

Zur pathologischen Anatomie der Kapselbazillen-Pneumonie (nebst Anhang über Kapselbazillen-Meningitis).

Von

Dr. Ichijiro Kokawa aus Japan.

(Mit Tafel II.)

Während im allgemeinen die Bedeutung der Friedländer'schen Kapselbazillen für die Ätiologie eines gewissen Teils der Fälle von genuiner („kroupöser") Pneumonie heute anerkannt ist, pflegt man sowohl in der klinischen als in der pathologisch-anatomischen Schilderung dieser Krankheit keine Unterscheidung der durch verschiedene Mikroorganismen charakterisierten Pneumonieformen zu machen. Man begnügt sich meist mit der seit altersher gebräuchlichen Beschreibung der kroupösen Pneumonie mit ihren verschiedenen Stadien, ohne zu bedenken, daß doch diese Beschreibung keineswegs auf alle Fälle in gleichem Maße paßt. Aufrecht, einer der neuesten Autoren über die Lungenentzündungen, leugnet die Bedeutung der Friedländer'schen Kapselbazillen ganz. Soviel uns bekannt ist, liegt in der Literatur noch keine spezielle pathologisch-anatomische Arbeit über die Pneumonie durch Friedländer'sche Kapselbazillen vor. Herr Geheimrat Marchand hatte daher die Güte, mich zur pathologisch-anatomischen Untersuchung dieser Pneumonien anzuregen, wofür ich ihm hier meinen tiefgefühlten Dank ausspreche!

Klebs (1) fand 1875 im Bronchialinhalt von Pneumonikern Bakterien („Monadinen"), denen er ätiologische Bedeutung zuschrieb. Wichtiger waren die Angaben von Eberth (2) über charakteristische Bakterienformen im kranken Lungengewebe und in meningitischen Eiter bei Pneumonie und die Befunde von Koch (3) im entzündeten Lungengewebe. Friedländer (4) brach durch seine Entdeckung von sog. „Kapselkokken" (Kapselbazillen) im pneumonischen Gewebe erst Bahn zu

eingehenden Untersuchungen der Pneumonieerreger. Leyden (5) und Günther (6) wiesen bereits 1882 Pneumoniekokken in den pneumonischen Lungen von Lebenden mittels Entnahme durch Punktion nach. A. Fränkel (7) hat das Verdienst, die Diplokokken als hauptsächliche Erreger der kroupösen Pneumonie nachgewiesen, und ihre Verschiedenheit von den Mikroorganismen Friedländer's dargetan zu haben, denen er eine ätiologische Bedeutung absprach. Talamon gab vor A. Fränkel 1883 die lanzettförmigen Kokken als Pneumonieerreger an, die sich gegen Tiere anders verhielten, als die Friedländer'schen Kapselbazillen und von A. Fränkel mit seinen Diplokokken identifiziert wurden. Die Beziehungen der von Friedländer und Fränkel angegebenen Erreger zur Pneumonie wurden aber erst durch die gründliche Arbeit von Weichselbaum (8) klar. Er konstatierte bei seinen 129 Fällen verschiedener Arten Pneumonien 94mal Fränkel'sche Pneumoniekokken „Diplococcus pneumoniae", 9mal Friedländer'sche Kapselbazillen „Bacillus pneumoniae", 21mal Streptokokken „Streptococcus pneumoniae", 4mal Staphylokokken, „Staphylococcus pneumoniae" sowohl mikroskopisch im Gewebe als auch auf dem Wege der Kultur. Seit Weichselbaum's Veröffentlichung lauten die meisten Arbeiten über Pneumonieerreger zugunsten der Fränkel-Weichselbaum'schen Diplokokken. So fand Wolf (9) unter seinen 70 Fällen 66 mal Diplokokken. Aufrecht (10) und Baumgarten (11) nehmen deshalb diese als ausschließliche Erreger der kroupösen Pneumonie an, während Ribbert (12), Kaufmann (13), Ziegler (14) und andere Pathologen den Friedländer'schen Kapselbazillen in der Minderzahl der kroupösen Pneumonie eine ätiologische Bedeutung beimessen.

Bezüglich der Friedländer'schen Kapselbazillen finden sich in der Literatur bereits viele Angaben, nach denen sie bei vereinzelten Fällen von lobären Pneumonien als alleinige Erreger konstatiert wurden. So fand diese Bazillen Dreschfeld (15) bei einer Wanderpneumonie eines Kindes, Chrostowki (16) und Jakowski (16) in 2 Fällen, Galvagni (17) in einem Falle von Pneumonie, Comba (18) in einem Fall von Septikämie nach Pneumonie, Netter (19) bei 12 Bronchopneumonien gegenüber 121 lobären Pneumonien und 48 Bronchopneumonien (er behauptet dabei, daß die Kapselbazillen nicht nur Bronchopneumonie, sondern auch lobäre Pneumonie hervorbringen können), Siredey (20) bei letalem Empyem nach gangräneszierender Pneumonie, W. H. Smith (21) bei einem Falle von Pneumonie und Septikämie, Curry (22) bei 12 Fällen von Pneumonie und Banti (23) einmal unter 55 Fällen von Pneumonie. Da die Arbeiten der genannten Autoren meist auf die ätiologische Seite gerichtet waren, so wurde das pathologisch-anatomische Verhalten der erkrankten Lungenteile nicht genauer beschrieben, so daß man nicht ersehen kann, wie fern sich das letztere von der sogenannten genuinen Pneumonie (Diplokokkenpneumonie) unterscheidet.

Professor Marchand (24) berichtete im Jahre 1893 über eine durch das Vorhandensein außerordentlich reichlicher Kapselbazillen

ausgezeichnete Pneumonie. Infolge der ungewöhnlich starken Entwicklung der gallertigen Masse in der Kultur und einiger anderen Eigentümlichkeiten glaubte Professor Marchand, diese Bazillen für eine von den Friedländer'schen verschiedene Form halten zu sollen, doch scheint es sich tatsächlich nur um eine Varietät zu handeln, da auch bei unzweifelhaften Friedländer'schen Bazillen Unterschiede im Verhalten der Kulturen nicht selten vorkommen. Demnach kann das Ergebnis der histologischen Untersuchung dieses Falls durch Professor Marchand hier ebenfalls verwertet werden, welches ich hier folgen lasse.

„Die pneumonische Infiltration nahm den oberen Lappen der rechten Lunge einer 74jährigen Frau ein, und zeichnete sich durch sehr auffallend gelblich weiße, stellenweise rein weiße Farbe der Schnittflächen bei großer Weichheit und schleimiger Beschaffenheit des Exsudates aus. Bei mikroskopischer Untersuchung fanden sich darin Bazillen von sehr verschiedener Länge, teils kurze kokkenähnliche Formen, teils lange geschlängelte Fäden, welche sämtlich durch sehr breite Kapseln ausgezeichnet waren, während der eigentliche sich leicht färbende Bakterienkörper im Innern der Fäden geringe Dicke und unregelmäßige Gliederung zeigte. Die Bakterien fanden sich häufig im Innern der stark vergrößerten, mit Vakuolen versehenen Exsudatzellen, aber auch zwischen denselben stellenweise dicht aneinander gedrängt. Andere Bakterienformen wurden nicht gefunden. Infektionsversuche gelangen leicht bei Mäusen, Meerschweinchen und Katzen, weniger leicht bei Hunden. Sie äußerten sich: 1. in lokalen entzündlichen Veränderungen, sodann im Entzündungsprozeß in entlegenen Organen und in allgemeiner Infektion.

Die lokalen Veränderungen waren entweder dick gallertartige, in der Mitte mehr eiterige Infiltration oder sich durch schleimig fadenziehendes, blaßgraues, an Eiterzellen armes Exsudat auszeichnend, aber immer massenhafte Kapselbazillen enthaltend. Nach Injektion einer geringen Menge Bouillonkultur in die Trachea bei Meerschweinchen bilden sich in den Lungen gelbe, aus infiltriertem und nekrotischem Lungenparenchym bestehende Herde und reichliches pleuritisches Exsudat von schleimig-fadenziehender blaßgrauer Beschaffenheit. Die Wirkung der Bazillen auf entfernte Organe bestand in Meningitis, Panophthalmitis etc. Die allgemeine Infektion trat bei Mäusen stets in kurzer Zeit ein, zahlreiche Bazillen waren dann im Blute, besonders in der Milz nachweisbar.

Von besonderem Interesse ist das Verhalten der zelligen Elemente des abgestrichenen Saftes der hepatisierten Lungenteile. Zum größten Teil bestehen dieselben aus deutlich erkennbaren ein- und mehrkernigen Leukozyten, welche meistens eine stark körnige Beschaffenheit haben. Dazwischen finden sich in großer Zahl ungewöhnlich große Zellen von stark gequollenem Aussehen, Abkömmlinge von Epithelzellen. Sie sind sämtlich durch das Vorhandensein heller rundlicher Vakuolen ausgezeichnet, durch welche das feinkörnige Protoplasma auseinandergedrängt ist und netzförmig erscheint. Die Vakuolen sind verschieden groß und gestaltet,

kreisförmig oder länglichrund, oder auch durch gegenseitige Aneinanderlagerung unregelmäßig geformt. Die größeren Vakuolen sind bald so groß, bald erheblich größer wie ein normales farbloses Blutkörperchen. Die Kerne dieser großen Zellen sind, soweit sie zwischen dichtgedrängten Vakuolen erkennbar sind, einfach und länglichrund, zuweilen ganz an die Seite gedrängt und abgeplattet, häufig ist der Kern ganz undeutlich. Zuweilen wird eine kleinere rundliche Zelle ganz durch eine große kugelige Vakuole eingenommen, neben welcher nur noch ein halbmondförmiger Protoplasmarest mit dem Kern übrig geblieben ist.

Am schönsten kann man diese verschiedenen Zellformen veranschaulichen, indem man sie in etwas reichlicher Flüssigkeit unter dem Deckglas rollen läßt. Schwache Jodlösung läßt das netzförmige Protoplasma zwischen den Vakuolen durch gelbliche Färbung sehr deutlich hervortreten. Das homogene Protoplasma kleiner vakuolenfreier Zellen färbt sich dabei rötlich (Glykogen). Noch schöner stellen sich die Zellen bei Zusatz einer schwachen wässerigen Methylenblaulösung am Rande des Deckgläschens dar, das netzförmige Protoplasma nimmt eine blaßblaue, die Kerne eine dunkelblaue Färbung an (Fig. 1—3).

Die Vakuolen in den Zellen stehen in naher Beziehung zu den Bazillen, denn der größte Teil der Vakuolen schließt kürzere oder längere Stäbchen ein, welche bei der Methylenblaubehandlung zum Teil eine blaßblaue Färbung annehmen, zum Teil farblos bleiben.

Meist liegt nur ein Stäbchen in der Mitte einer Vakuole, deren Größe und Gestalt sich nach der Länge des Stäbchens richtet; in den größeren Vakuolen liegen indes auch mehrere kürzere Stäbchen hinter- und nebeneinander, oder eine größere Anzahl kürzerer und längerer gekrümmter Bazillen; in vielen Vakuolen sind andererseits keine Stäbchen sichtbar; es scheint, daß dieselben ausgetreten sind, dafür spricht, daß man zuweilen ein Stäbchen nach außen hervorragen sieht.

Gute Bakterienfärbungen waren in Schnitten schwerer zu erhalten, als an Deckglaspräparaten: Karbolfuchsin mit nachträglichem Auswaschen in Alkohol lieferte stellenweise gute Bilder; doch wurden die Bazillen leicht durch den Alkohol entfärbt, und dann durch Kerne verdeckt (besser gelingt die Färbung an nicht eingebetteten Schnitten). Ähnlich verhält es sich bei der Färbung mit dem einfach wässerigen oder Löfflerschen Methylenblau. Doppelfärbungen mit Karbolfuchsin und Methylenblau in verschiedenen Modifikationen sind auch teilweise erfolgreich. Mit der Gram'schen Methode gelang es nicht, die Bakterien zu färben; dagegen leistete die Weigert'sche Fibrinfärbungsmethode gute Dienste. Die Bakterien werden vielfach nicht gleichmäßig gefärbt, indem stellenweise nur der zentrale Faden dunkel erscheint, die Kapsel hell und verwaschen, während an anderen Stellen die Bazillen mit dunkel tingierten Kapseln viel dicker aussehen. Oft ist nur die äußere Schicht der Kapsel gefärbt, das Innere hell. An Schnitten der in Flemming'scher Lösung ohne Rücksicht auf Bakterienfärbung gehärteten Stücke färbt sich nur die äußere Schicht der Kapseln, so daß die Bazillen an diesen Schnitten wie dicke hohle Schläuche aussehen."

Mir wurden 7 Fälle von Pneumonie mit Friedländer'schen

Kapselbazillen zur Verfügung gestellt. Die Lungenstücke waren mit Orth'scher Flüssigkeit oder mit Formol oder mit Sublimat, oder mit Alkohol vorbehandelt und dann in Alkohol aufbewahrt.

Bei der Untersuchung derselben habe ich hauptsächlich Celloidin, zum Teil auch Paraffin zur Einbettung benützt. Zur Färbung der Schnitte kamen Eosinhämatoxinlösung, van Gieson'sche Methode alkalische Methylenblaulösung und Fuchsinlösung für Bakterienfärbung, für Fibrinfärbung die Weigert'sche Methode in Anwendung.

Bei der Untersuchung verschiedener Krankheitsstadien zog ich ungefähr entsprechende Stadien von der genuinen kroupösen Pneumonie zum Vergleich. Bezüglich der letzteren bekam ich 14 Fälle, worunter 4 Fälle im Stadium der grauen, 3 Fälle im Stadium der grauroten, 3 Fälle in Stadium der graugelben, 2 Fälle im Stadium der roten und 2 Fälle im Beginn der Resolution waren. Sie wurden teils mit Orth'scher Flüssigkeit, teils mit Format gehärtet. Die Färbung geschah ganz nach den oben erwähnten Methoden. Es sei mir hier gestattet, die einzelnen Fälle von Pneumonie zu beschreiben, bei welcher die ausschließliche Anwesenheit von Bazillen im Lungengewebe sowohl durch Abstrichpräparate als durch den Weg der Kultur im pathologischen Institute bereits festgestellt war. Nur die Präparate des ersten Falles stammen von einem im pathologischen Institut zu Marburg sezierten Fall.

Fall I (Mann von 38 Jahren, † 7. Dezember 1898).
Krankheitsdauer: 6 Tage; Ikterus seit dem 5. Krankheitstage.
Sektionsbefund der Lungen (7. Dezember 1898: [1]))

Linke Lunge: Oberlappen kolossal umfangreich und schwer; das ganze Parenchym hepatisiert; an der Oberfläche verbreitete fibrinöse Rauhigkeiten; die Schnittfläche zum Teil gelblichrot, zum Teil dunkelrot und deutlich körnig. Lingula schlaff und luftleer, im Innern eine feste Partie aus einer großen Anzahl infiltrierter Lobuli enthaltend. Unterlappen viel weniger umfangreich, enthält im Innern vereinzelte, ziemlich derbe dunkelrote Infiltrate, das übrige Parenchym vollständig komprimiert und luftleer; die Schnittfläche der infiltrierten Herde dunkelrot und deutlich körnig.

Rechte Lunge (in jedem Lappen) einige zirkumskripte, ziemlich verbreitete derbe lobuläre Infiltrate von dunkelroter Beschaffenheit enthaltend; die Schnittfläche der Infiltrate deutlich körnig; das übrige Parenchym noch lufthaltig, aber stark ödematös.

Die Schnittfläche beider Lungen sehr schlüpfrig, läßt schleimige fadenziehende Flüssigkeit abstreichen. Im Abstrich finden sich (ebenso in den Schnitten) ganz kolossale Mengen von ziemlich plumpen Bazillen

1) Für die Abschrift des Protokolls bin ich Herrn Dr. Matsuoka zu Dank verpflichtet.

mit sehr deutlichen Kapseln. Die Bazillen sind vielfach zu Fäden mit einer gemeinsamen Gallerthülle angewachsen.

Bei diesem Falle handelt es sich um eine fast gänzliche pneumonische Infiltration des linken Oberlappens mit zahlreichen lobulären Infiltrationsherden der übrigen Lungenteile, meist im Stadium der roten Hepatisation.

Befunde der histologischen Untersuchung der erkrankten Lungenteile:

Die Alveolen ad maximum erweitert, mit einem aus Fibrin, Leukozyten, desquamiertem Alveolarepithel und roten Blutkörperchen bestehenden Exsudate ausgefüllt. Die Verteilung der genannten Formelemente des Exsudates ist aber nicht so regelmäßig, wie bei der kroupösen (Diplokokken-) Pneumonie von gleichem Stadium, in vielen Alveolen Leukozyten und Epithelzellen, in anderen Fibrin, wieder in anderen rote Blutkörperchen vorwiegend, so daß das Bild schon bei der schwachen Vergrößerung ganz anders aussieht, als bei der Diplokokkenpneumonie, bei welcher häufig zelliges Exsudat in Bronchiolen und Infundibula und in den denselben angrenzenden Alveolen, fibrinöses Exsudat aber in weit von ihnen entfernten Alveolen, wie Bezzola (25) und Ribbert gefunden haben, in regelmäßiger Anordnung zu treffen sind.

Bei starker Vergrößerung ist folgendes zu konstatieren:

Die Leukozyten sind meist mehrkernig. Viele von ihnen sind stark gequollen und eine oder mehrere Vakuolen enthaltend. Das Zellprotoplasma ist dabei entweder durch das Aneinanderliegen der Vakuolen in ein Netzwerk aufgelöst, oder bei denjenigen Leukozyten, die nur eine (dann meist große) Vakuole enthalten, kreisförmig oder halbmondförmig an die Peripherie gedrängt. Die Kerne sind in der Mitte der Zellen oder in die Peripherie geschoben. Es gibt auch Leukozyten, welche getrübt und mehrfach, wie die normalen, angeschwollen sind und viele Kerne (5 oder 6) enthalten. Fibrin zeigt sich bald mehr in dichteren Netzen, bald spärlicher und mehr in der Peripherie als im Zentrum der Alveole. Oft bildet das Fibrin den ganzen Abguß der Alveolen oder es liegt in unregelmäßig begrenzter Form in der Mitte der Alveolen oder an deren Wand. Im ganzen ist das Fibrin bedeutend geringer, als bei der Diplokokkenpneumonie. Über das Auftreten von Fibrin ist aber folgende Gesetzmäßigkeit vorhanden. In den Alveolen nämlich, welche in unmittelbarer Nähe von dem die Bronchien und Blutgefäße umgebenden oder dem die Lobuli abgrenzenden Bindegewebe liegen, sind stark entwickelte Fibrinpfröpfe zu erwarten, und je weiter die Alveolen von solchen bindegewebereichen Stellen entfernt liegen, um so zarter und weniger kommen Fibrinmassen zum Vorschein. Bei der Diplokokkenpneumonie findet man oft in den Alveolen die Zellen mehr im Zentrum, wo zartes grobmaschiges Frbrinnetz vorherrscht, als in der Peripherie, wo dichtes feinmaschiges Fibringeflecht vorhanden ist. Diese wechselweise Beziehung zwischen Zellen und Fibrin ist bei unserem Falle nicht deutlich ausgeprägt. Ich möchte dies den räumlichen Verhältnissen zuschreiben, weil bei unserem Falle wegen der schwachen Entwicklung des Fibrins Zellen überall Platz genug haben. Auch dasjenige Verhalten bei der Diplokokkenpneumonie, daß die Alveolen mit viel Leukozyten in der Regel wenig Fibrin enthalten und umgekehrt, ist nur in vereinzelten Alveolen

bei unserem Falle zu sehen. Viele Alveolen sind bei dem letzten ebenso reich an Zellen, wie an Fibrin, als die anderen. Es gibt außerdem auch solche, die überhaupt wenig geformtes, dafür aber mehr flüssiges Exsudat (Schleim) enthalten.

Die roten Blutkörperchen sind in den meisten Alveolen mit anderen geformten Bestandteilen gemischt mehr oder minder zu finden, bald in der Form erhalten oder zerfallen. In einigen Alveolen sind sie so zahlreich vertreten, daß das Exsudat vorwiegend aus ihnen besteht. Für solche Stellen ist die Bezeichnung „Hämorrhagie", die Virchow (26) bei der kroupösen Pneumonie bei roter Hepatisation anwandte, ganz treffend. Diese Hämorrhagie ist aber in unserem Falle nur in vereinzelten Alveolen zu finden, nicht so verbreitet im ganzen erkrankten Gewebe, wie bei der Diplokokkenpneumonie. Die Schnitte sehen daher in unserem Falle mit Eosin-Hämatoxylin gefärbt mehr bläulich aus durch die Kernfärbung der vorwiegenden Zellen, während die Schnitte bei der Diplokokkenpneumonie, der das ganze Lungenparenchym durchflutenden roten Blutkörperchen wegen, mit demselben Farbstoff behandelt, mehr rot erscheinen.

Die Poren in den Alveolarsepta, welche zuerst von Cohn (27) bei der chronischen Pneumonie, von Hauser (28) und Ribbert bei der kroupösen Pneumonie und von v. Hansemann (29) durch künstliche Injektion in der normalen Lunge konstatiert wurden, sind in diesem Falle auch sehr deutlich sichtbar. Nicht nur gehen feine Fibrinstränge durch dieselben von einer Alveole zur anderen, sondern es passieren bei genauer Betrachtung durch dieselben auch zelliges Exsudat und Bakterienmassen hindurch. Mit der Erweiterung der Alveolen scheinen auch die Poren dilatiert zu sein; denn die durch dieselben hinziehenden Fibrinstränge sind nicht immer fein, sondern sogar oft sehr dick.

Was die Veränderung des Alveolarepithels anlangt, so sind viele Epithelzellen getrübt, geschwollen, von der Alveolarwand in den Alveolarraum abgestoßen und im Exsudat eingeschlossen oder oft zwischen dem Exsudat und der Alveolarwand liegend. Nicht selten zeigen sie Teilungsformen; die länglichen Kerne sind oft in der Mitte eingeschnürt oder vollständig in zwei geteilt. Außer den oben erwähnten Epithelzellen gibt es solche, die durch enorme Größe und blasses Aussehen sich auszeichnen. Bei genauer Betrachtung haben sie meist mehrere Vakuolen, durch deren An- und Übereinanderliegen das Protoplasma, wie bei den gequollenen Leukozyten, zu einem Netzwerk aufgelöst ist. Die Größe der Vakuolen ist sehr wechselnd, oft liegt eine große Vakuole in der Mitte einer Zelle, wobei das Protoplasma mit dem Kern kreisförmig oder halbmondförmig in die Peripherie gedrängt ist. Nach eingehender Untersuchung konnte ich die Befunde, welche Marchand in einem Fall früher bereits erhoben hat, konstatieren. Die Zellkerne sind meist rund oder länglichrund, selten halbmondförmig. Relativ wenig veränderte hyaline Platten, aufgekrempelt oder zerrissen, kommen sehr selten zwischen Alveolarwand und der Exsudatmasse vor, so daß man die Ansicht von Feuerstack (30) über Veränderung des Lungenepithels bei der kroupösen Pneumonie nicht teilen kann. Er behauptet nämlich, daß die kernhaltigen dunklen kleinen Zellen des Lungenepithels gegen die Ent-

zündung sich aktiv verhalten, mit Trübung und Schwellung antworten, die hyalinen hellen kernlosen und kernhaltigen platten Zellen aber sich mehr passiv verhalten, weniger verändert werden. Ich konnte aber konstatieren, sowohl bei unserem Falle, als auch bei der Diplokokkenpneumonie, daß beide anatomisch ungleich aussehende Zellen bei dem Krankheitsprozesse sich analog verhalten; denn unter den geschwollenen trüben Epithelzellen sind solche zu finden, die spindelförmig oder breit unregelmäßig-eckig an diesem oder jenem Ende, wie Ganglienzellen spitz auslaufen, welches Bild man auf veränderte hyaline Platten deuten kann. Hauser ist der Meinung, daß bei kroupöser Pneumonie ein Teil des Fibrins, namentlich zartes Fibrin, im Beginn der Erkrankung durch die fibrinöse Umwandlung von hyalinen Platten entstehe. Ich habe solch zartes Fibrin bei der Diplokokkenpneumonie als auch in unserem Falle durch starke Vergrößerung verfolgt und in den Maschenräumen geschwollene Epithelzellen und Leukozyten gefunden. Auch die als einzelne Streifen an der Alveolarwand vorkommenden Fibrinfäden habe ich genau betrachtet, auf mich machen sie indessen nicht den Eindruck, als ob sie Lamellen darstellen, wie Hauser angibt. Mir scheint die Annahme der meisten Autoren am einwandfreisten, daß alles Fibrin bei der Diplokokkenpneumonie (sowie bei unserem Falle nach meiner Ansicht) von der Gerinnung des Blutplasmas durch Ferment herrühre, worauf ich später nochmals zurückkommen werde.

Das Blutgefäßsystem: Die kleinen Blutgefäße sowie Kapillaren stark mit Blut gefüllt.

Das Lymphsystem: Die Lymphspalten im lockeren Bindegewebe um Blutgefäße und Bronchien und in den interlobulären Septa sowie die perivaskulären Lymphräume sind stark erweitert, einkernige Leukozyten, zarte Fibrinfäden und mehr oder weniger Blutkörperchen enthaltend.

Bakterien: Nur die Friedländer'schen Kapselbazillen sind als alleinige Erreger zu finden. Sie lassen sich leicht durch alkalisches Methylenblau färben, ebenso durch Anilingentianaviolett bei der Fibrinfärbung, wenn man zur Differenzierung Anilinöl und Xylol zu gleichen Teilen nimmt. Nach Gram färben sich die Bazillen nicht. Dieselben sind im Raum der Alveolen sehr reichlich, besonders in der Nähe der Scheidewand, in und zwischen Zellen liegend und oft in Reinkultur einen Teil des Alveolarraums in Anspruch nehmend. Sie kommen ebensoviel im fibrinösen, als auch im zelligen Exsudate vor. Sonst sind sie im Bronchien und Blutgefäße umgebenden Bindegewebe, in interlobulären Septa, in verbreiterten Stellen der Alveolarsepta, innerhalb vereinzelter Blutgefäße, bald vereinzelt, bald in Gruppen, frei oder in Leukozyten eingeschlossen zu finden. Bei der starken Vergrößerung sind die Kapseln der Bazillen als homogener Hof leicht sichtbar. Viele Epithelzellen und Leukozyten sind, wie schon gesagt, durch aufgenommene Bazillen stark gequollen. Sehr interessant ist die Beziehung der Bazillen zu den Vakuolen. Fast regelmäßig kann man im Innern der Vakuolen Bazillen sehen, welch letztere bald gerade, bald gekrümmt, meist einzeln oder oft zu zwei oder drei in Ketten angeordnet in einer Vakuole vorkommen. Die Länge der Bazillen ist sehr variabel, bald ebenso lang, bald mehrfach größer, als die roten Blutkörperchen. Oft erscheinen die Vakuolen bloß

als helle Räume in den Zellen, ohne sichtbare Bazillen. Die gequollenen Zellen kommen besonders zahlreich an den Alveolarsepta vor, wo die Bazillen massenhaft vorhanden sind. Bei der Diplokokkenpneumonie kommen auch ab und zu gequollene vakuolisierte Zellen vor. Ihre Zahl ist aber zu spärlich, als daß man ihnen eine Bedeutung beimessen könnte. Die Quellung ist dabei viel geringgradiger, als in unserem Fall.

Bronchien: Das Epithel derselben ist abgestoßen, in ihrem Lumen befinden sich geschwollene Epithelzellen der Lunge, Leukozyten und Fibrin.

Pleura pulmonalis: zeigt an vielen Stellen dünne membranöse oder zottige, mit Leukozyten gemischte fibrinöse Auflagerungen, an anderen Stellen keine Veränderung.

Fall II (Frau von 67 Jahren, † 29. April 1900).

Krankheitsdauer: 9 Tage.

Klinische Diagnose: Kroupöse Pneumonie des rechten Oberlappens, Arteriosklerose, Insuffizienz des Herzens (Koronarsklerose?)

Anatomische Diagnose: Pneumonie des Oberlappens der rechten Lunge (gelbe Hepatisation), apoplektische Narbe des Schläfenlappens des rechten Gehirns, Arteriosklerose der Kranzarterien des Herzens.

Sektionsbefunde der Lungen (30. April 1900):

Linke Lunge wenig emphysematös, blutreich und etwas ödematös.

Rechte Lunge: Oberlappen außerordentlich groß und von leberartiger Konsistenz, die Schnittfläche graugelb, an manchen Stellen reingelb oder weiß. An einer Stelle einige geringgradige Erweichung und Bildung einer haselnußgroßen Höhle. Auf Druck entleeren sich aus den Alveolen verhältnismäßig große weiche schmutzige Pfröpfe.

Histologische Untersuchung des erkrankten Lungengewebes:

Die Alveolen stark dilatiert. Das Exsudat besteht aus Fibrin, Leukozyten und Alveolarepithel. Fibrin ist spärlicher, als bei der Diplokokkenpneumonie im entsprechenden Stadium, aber in allen Alveolen sichtbar. Derselbe kommt wieder bei diesem Fall, wie bei Fall I, in der Nähe des Bronchien und Blutgefäße umgebenden Bindegewebes und des unter der Pleura und in der interlobulären Septa vorhandenen relativ reichlich vor. In vielen Alveolen füllt es nur einen Teil des Lumens — etwa die Ecke oder eine kurze Strecke desselben an den Alveolarsepta — aus. In anderen Alveolen füllt es jedoch den ganzen Raum des Lumens aus, in welchem Falle es in der Peripherie dicht und massiv, im Zentrum dagegen zart und weniger entwickelt ist, wie Ribbert und Bezzola bei der kroupösen Pneumonie bemerkt haben. Das Hindurchziehen der mehr oder weniger feinen Fibrinstränge durch die Poren der Alveolarwand ist in diesem Falle auch deutlich ausgeprägt.

Die Mehrzahl der Alveolen enthält neben der geringen Menge Fibrins desquamierte Epithelzellen und sehr viel mehrkernige Leukozyten. Beide, sowohl Epithelzellen als auch Leukozyten, sind wie bei Fall I angeschwollen und gequollen, mehr oder minder vakuolenhaltig und z. T. Teilungsformen zeigend. In fibrinreichen Alveolen kommen die Zellen

aber sehr spärlich vor, dann aber in der Mitte der Alveolen mehr, als in der Peripherie.

Bronchien: wie Fall I.

Blutgefäßsystem: Das Gewebe ist im allgemeinen anämisch. Die Kapillaren sind beinahe leer. In kleinen Blutgefäße stellenweise Fibrinmasse. Im Bindegewebe um Brochien und Blutgefäße, unter der Pleura und in den interlobulären Septa finden sich stellenweise mononukleäre Leukozyteninfiltration und Fibrinfäden.

Bazillen: Auch in diesem Falle sind Friedländer'sche Kapselbazillen als alleinige Mikroorganismen reichlich zu finden. Die Verteilung derselben im Gewebe ist genau dieselbe, wie bei Fall I. Sie finden sich hauptsächlich in den Alveolen und zwar in und zwischen den Zellen, sehr spärlich, vereinzelt oder gruppenweise, in den Lymphspalten im Bindegewebe um Bronchien und Blutgefäße.

Pleura pulmonalis: Fibrinöse Auflagerung mit mehr oder weniger zahlreichen Leukozyten durchsetzt, bald kontinuierlich als dünne Membran, bald in zottiger Form sich zeigend.

Fall III (Frau von 34 Jahren. † 20. März 1901).
Krankheitsdauer unklar.

Klinische Diagnose: Parametritis, Thrombosis venae cavae, Sepsis, Dekubitus.

Anatomische Diagnose: Thrombophlebitis subacuta puerperalis venarum parametrii utriusque, venae iliacae utriusque et venae cavae inf., Embolia ramorum arteriae pulmonalis utriusque et abscessus metastatici, Pneumonia crouposa lobi inf. dext. (Friedländer'sche Kapselbazillen), Tuberculosis circumscripta obsoleta apicis pulmonis utriusque, Decubitus gravis, Hydrops universalis.

Sektionsbefunde der Lungen (21. III. 1901).

Linke Lunge von gewöhnlicher Größe. In der sonst weichen Lunge fühlt man zahlreiche derbe Knoten von sehr verschiedener Größe. Im linken Oberlappen finden sich vereinzelte kleine etwa linsengroße käsige Herde. Rechte Lunge im Volumen etwas vermehrt. Ober- und Mittellappen sind bis auf einige größere durchfühlbare derbe Knoten weich. Unterlappen ist in seiner ganzen Ausdehnung sehr derb, im Volumen vermehrt. Die Schnittfläche zeigt im oberen Teile eine graugelbe, im unteren Teile dunkelrote Färbung, das Gewebe ist stark verdichtet, vollkommen luftleer, die Schnittfläche sehr schlüpfrig und etwas unregelmäßig körnig.

Histologische Untersuchung der erkrankten Lunge (die rot hepatisierte untere Partie des rechten Unterlappens untersucht):

Die Alveolen sind kolossal erweitert. Das Exsudat besteht außer den geformten Elementen zum Teil aus Schleim. Fibrin ist in diesem Falle sehr spärlich, weit weniger als in Fall I und II ausgebildet. Die Verteilung derselben in der Nähe der an Bindegewebe reichen Stellen und das Durchpassieren der Fibrinfäden durch die Poren der Alveolarsepta usw. sind ganz gleich, wie bei anderen Fällen. Die Veränderung des Alveolarepithels und das Verhalten der Leukozyten sind ebenso, wie

bei den anderen Fällen. Die gequollenen kolossal großen Zellen mit mehr oder weniger Vakuolen sind auch reichlich zu sehen. Große Zellen mit abgeschnürten Kernen oder mit mehreren Kernen sind auch vorhanden teils von Epithelzellen, teils von Leukozyten stammend (wahrscheinlich Teilungsformen). Die zelligen Elemente, besonders die Leukozyten sind aber überhaupt bei Fall III weit spärlicher, als bei den vorangehenden Fällen. In den Räumen der Alveolen befinden sich mehr oder weniger mit Schleim ausgefüllte Lücken zwischen Zellen und Fibrin. Die roten Blutkörperchen liegen in vielen Alveolen in einer Stelle des Alveolarraumes gruppiert, aber niemals so zahlreich, daß sie einen ganzen Alveolarraum für sich in Anspruch nehmen. Von einer ausgedehnten Hämorrhagie also, wie bei der roten Hepatisation der Diplokokkenpneumonie ist keine Rede.

Das Blutgefäßsystem: Kleine Blutgefäße sowohl als auch die Kapillaren strotzend mit Blut gefüllt. In vereinzelten Blutgefäßen ist die Wandstellung der Leukozyten mit oder ohne Fibrin sichtbar.

Die Bronchien: Ihre Epithelzellen abgestoßen, in ihrem Lumen Zellen und Fibrin enthaltend; die Wandung der großen Bronchien zeigt leichte Leukozyteninfiltration.

Bakterien: In diesem Falle sind die Kapselbazillen reichlicher als bei den vorhergehenden 2 Fällen zu treffen; sie lassen sich außer mit Anilinfarben auch durch Hämatoxylin gut färben. Die Verteilung derselben im Gewebe ist genau so, wie bei Fall I und II. Die schleimige Masse zwischen den Lücken des zelligen und fibrinösen Exsudates stellt oft eine Reinkultur von Bazillen dar. Der Schleim ist wahrscheinlich das Produkt der letzteren.

Pleura pulmonalis: hat auch in diesem Falle zellig-fibrinöse Auflagerungen.

Fall IV und V.

Da bei Fall IV und V die Gewebsveränderungen der erkrankten Lungenteile sehr ähnlich sind, beschreibe ich, um nicht dasselbe zu wiederholen, beide Fälle hier zusammen.

Bei Fall IV handelt es sich um das Stadium der grauroten, bei Fall V um das Stadium der grauen Hepatisation. Daher ist beim ersteren das Gewebe reicher an Blut, als beim letzteren Falle. Der letztere ist aber dadurch interessant, daß neben der Pneumonie Leptomeningitis durch dieselben Krankheitserreger konstatiert wurde.

Fall IV (Mann von 77 Jahren, † 13. Oktober 1901).

Krankheitsdauer: unklar.

Klinische Diagnose: Pneumonia crouposa lobi sup. et med. pulm. dext., Endocarditis ulcerosa valv. aort. et mitral., Nephritis interstitialis chronica.

Anatomische Diagnose: Kroupöse Pneumonie des Ober- und Mittellappens der rechten Lunge (durch Kapselbazillen), Endocarditis ulcerosa der Aorta- und Mitralklappen, Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels, Polypen des Rektums und Cökums, Schrumpfniere.

Sektionsbefund der Lungen (14. Oktober 1901):

Linke Lunge enthält im Oberlappen einige narbige Einziehungen

und schwielige, z. T. verkalkte und anthrakotische erbsengroße Knoten, die etwas kleiner auch im übrigen Parenchym vereinzelt sich finden. Nirgends frische tuberkulöse Herde erkennbar. Parenchym überall sehr schlaff, ödematös, mäßig bluthaltig. Bronchialschleimhaut etwas geschwollen und gerötet.

Rechte Lunge sehr umfangreich und schwer. Konsistenz des Oberlappens in der Spitze und der vorderen Partie von leberartiger Beschaffenheit. Die untere und hintere Partie von etwas weicherer Konsistenz. Die obere Hälfte des Oberlappens von graurötlicher Farbe, auf dem Durchschnitt leicht granuliert. Durch das Messer lassen sich schmierige, z. T. schleimig-eitrige zähe Massen abstreichen. Die vordere Partie der unteren Hälfte des Oberlappens zeigt eine grauweiße Farbe, prominiert sehr stark über die umgebende Schnittfläche und entleert auf Druck zähe schleimig-eitrige Massen. Mittellappen von sehr derber Konsistenz. Parenchym auf dem Durchschnitt ähnlich dem der oberen Partie des Oberlappens, nur etwas blasser und mehr deutlich granuliert. In den Bronchien, deren Schleimhaut geschwollen und mäßig gerötet ist, findet sich reichlich zähe schleimige, z. T. blutig gefärbte Flüssigkeit.

Fall V (Mann von 68 Jahren, † 29. August 1900.

Krankheitsdauer: unklar.

Klinische Diagnose: Pleuritis et Pericarditis purulenta, Pneumonia crouposa.

Anatomische Diagnose: Eitrige rechtsseitige Pleuritis, eitrige Perikarditis, Pneumonie des Ober- und Mittellappens der rechten Lunge (durch Kapselbazillen), fibrinös-eitrige Leptomeningitis.

Sektionsbefund der Lungen (30. August 1900).

Rechte Lunge: Ober- und Mittellappen von grauer Farbe und fester Konsistenz. Auf dem Durchschnitt läßt sich ein bräunlicher, auffallend schleimiger Saft abstreichen. Im unteren Lappen keine Verdichtungsherde, doch außerordentlicher Blutreichtum. In den Bronchien gelblicher Schleim.

Linke Lunge: Im Volumen nicht vergrößert, stark pigmentiert. Auf dem Durchschnitt läßt sich sehr viel reinblutige Flüssigkeit abstreichen. In allen Bronchien ist zäher gelber Schleim. Neben dem Blutreichtum ist das Gewebe an sich ziemlich trocken.

Histologische Untersuchung der erkrankten Lungenteile.

Die Alveolen sind stark erweitert. Das Exsudat besteht in den meisten Alveolen aus Zellen, mehrkernigen Leukozyten und desquamierten Epithelzellen. Fibrin ist auch in diesen beiden Fällen sehr spärlich, nur in der Umgebung des Bronchien und Blutgefäße umgebenden Bindegewebes und in der Nähe der Interlobularsepta (manchmal den ganzen Raum der Alveolen ausfüllend) zu finden. Das Hindurchziehen der feinen Fibrinfäden durch die Poren der Alveolarwände ist auch sichtbar. Die Leukozyten, die sehr reichlich in diesen beiden Fällen vorkommen und den Hauptbestandteil des Exsudates bilden, sind, wie die Epithelzellen, stark angeschwollen, gequollen und enthalten Vakuolen. Die Quellung beider Arten Zellen ist aber nicht überall gleichmäßig, sie hängt von der Menge der Bazillen ab. Je reicher die Alveolen an Bazillen, um

so größer ist die Quellung der Zellen, wobei sie — sowohl Epithelzellen als auch Leukozyten mit rundlichen oder länglichrunden Vakuolen — sozusagen ein an Bienenzellen erinnerndes Bild darbieten. Häufig trifft man solche Zellen in den Alveolen an den Interlobulärsepta und anderen an Bindegewebe reichen Stellen. Die Zahl der Epithelzellen tritt im Vergleich zu der der Leukozyten bedeutend zurück. Die roten Blutkörperchen finden sich hier und dort zerstreut zwischen Leukozyten und Epithelzellen.

Blutgefäße: In kleinen Blutgefäßen sind zarte Fibrinfäden und Wandstellung der Leukozyten.

Die Alveolarsepta sind nur an ganz vereinzelten Stellen verbreitert und enthalten dort Bazillenhaufen. Im Bindegewebe um Blutgefäße und Bronchien und in den Interlobularsepta sind stellenweise Bazillenhaufen, meist nicht weit von Alveolen entfernt zu treffen.

Bronchien: Sie sind meist ihres Epithels beraubt, bei großen Bronchien ist die Wandung stellenweise mit Rundzellen infiltriert. Im Lumen finden sich abgestoßenes Zylinderepithel, Lungenepithel und Leukozyten.

Bakterien: Kapselbazillen kommen in einer Gruppe der Alveolen reichlicher, in anderen Gruppen relativ spärlich vor. Sonst verhalten sie sich im Gewebe, wie bei anderen Fällen.

Pleura pulmonalis zeigt dieselben Veränderungen, wie bei anderen Fällen.

Fall VI. (Mann von 59 Jahren, † 5. August 1901.)

Krankheitsdauer 5 Tage.

Klinische Diagnose: Delirium, Pneumonie crouposa lobi sup. sinistr.

Anatomische Diagnose: Pneumonie des Oberlappens der rechten und linken Lunge und Lungenödem.

Sektionsbefunde der Lungen (19 Stunden nach dem Tode):

Linke Lunge sehr umfangreich, besonders der Oberlappen. Dieser im hinteren und unteren Abschnitt gleichmäßig fest und schwer, während der vordere Rand weich und anscheinend lufthaltig ist. Ebenso der ganze Unterlappen weich. Auf dem Durchschnitt ein großer Teil des Oberlappens gleichmäßig infiltriert. Die Schnittfläche zum großen Teil von körniger Beschaffenheit. Das Infiltrat teils von grauroter, teils mehr von graugelblicher Farbe und weicher, schmieriger Beschaffenheit. Das Lungenparenchym sehr dunkel pigmentiert, so daß auf der Schnittfläche ein gleichmäßiger Wechsel zwischen schwarzen und grauen Flecken sich findet.

Rechte Lunge ebenfalls umfangreich, aber etwas weniger als die linke. Auch hier ist der hintere untere Abschnitt des Oberlappens von gleichmäßig fester Konsistenz, während der größte Teil der Lunge weich und lufthaltig ist. Auf dem Durchschnitt ist der infiltrierte Abschnitt ebenso beschaffen wie der linke, aber erheblich kleiner, im ganzen etwa apfelgroß. Parenchym der übrigen Lunge ziemlich ödematös und schwach schwarz pigmentiert. Bronchien ziemlich gerötet mit schleimig-eitrigem Sekret.

Histologische Untersuchung der graurot hepatisierten Partie:

Die Alveolen sind wie in den anderen beschriebenen Fällen stark dilatiert. Bei schwacher Vergrößerung zeigt das erkrankte Gewebe ein ziemlich buntes Bild. Das Exsudat besteht in den einen Alveolen aus Schleimmasse, in anderen aus Zellen, und wieder in anderen aus Schleim und Zellen. In einzelnen Alveolen ist Hämorrhagie zu sehen, die aber nur in einem Teile des Alveolarraumes erscheint und niemals so groß ist, daß sie den ganzen Alveolarraum für sich in Anspruch nimmt. Fibrin ist nur in der Minderzahl von Alveolen zu finden, so daß man es leicht übersehen kann. Die schleimigen Massen bestehen bei mittelgroßer Vergrößerung aus mehr oder minder dicht gedrängten, mit hellem deutlichem Hof versehenen Bazillenhaufen, oft wie in der Reinkultur. Die Zellen sind in der Minderzahl mehrkernige Leukozyten, zum größten Teil desquamierte Epithelzellen mit oder ohne Kohlenpigment.

Beide Arten von Zellen sind, wie in anderen Fällen, vergrößert, gequollen und enthalten Bazillen und Vakuolen. Die kohlenpigmenthaltigen Zellen, die in diesem Falle reichlich vorhanden sind, zeigen je nach dem Reichtum an Pigment verschiedenes Verhalten. Solche, bei denen der Zellleib vollständig mit Kohlenpigment gefüllt und kein Rest von Protoplasma und Kern mehr sichtbar ist, sind gar nicht verändert. Sie sind groß. Ihre Schwellung ist aber wahrscheinlich nicht die Folge des Krankheitsprozesses, da solche Zellen bei gesunden Lungen schon vorhanden sind. Sie zeigen also keine Reaktion gegen die Entzündung, fallen mit pigmentfreien Zellen der Desquamation anheim, zu der sie ohnehin große Neigung besitzen, und zerfallen zum Teil. Diejenigen, welche wenig Kohlenpigment enthalten und deren Protoplasma noch genügend vorhanden ist, zeigen dieselben Veränderungen, wie die pigmentfreien Epithelzellen. Mehrkernige, große Zellen, welche nach Aufrecht durch Verschmelzung der Epithelzellen entstehen, kommen ab und zu vor. Diejenigen, die blasse helle große Kerne enthalten, stammen von Epithelzellen, solche, die von Leukozyten stammen, zeichnen sich durch kleinere unregelmäßig gestaltete stark tingierte Kerne aus. Beide sind auch in diesem Falle wahrscheinlich das Produkt der Teilung, nicht die Folge der Verschmelzung mehrerer Zellen; denn es gibt Zellen, die kleiner sind als die oben erwähnten, aber größer, als andere geschwollene Zellen und durch den Gehalt an länglich eingeschnürte sanduhrförmige Kerne unleugbar die begonnene Teilung zeigen. Sie stellen also Übergangsformen zwischen einfach geschwollenen und mehrkernigen großen Zellen dar.

Die Verteilung von Fibrin, welches besonders in diesem Falle gering ausgebildet ist, ist genau dieselbe, wie bei anderen Fällen. Das Hindurchziehen der Fibrinfäden durch die Poren der Alveolarwand ist auch deutlich zu sehen, ebenso ihre Abhängigkeit vom Bindegewebe.

Was die Verbreitung der Bazillen anlangt, so liegen sie wie bei anderen Fällen der Bazillenpneumonie, intra- und extrazellulär und nehmen manchmal einen Teil oder den ganzen Raum des Alveolarlumens in Anspruch. Bei dem letzteren Falle sind sie so reichlich, wie in einer Reinkultur. Die Alveolensepta sind in verein-

zelten Stellen verbreitert und mit Bazillenhaufen gefüllt. Im Bindegewebe um Blutgefäße und Bronchien, unter der Pleura und in der Interlobularsepta sind ebenfalls Haufen von Bazillen zu treffen. Die Bronchien zeigen hier und da in ihrer Wandung Rundzelleninfiltration, sind von Epithel entblößt und enthalten in ihrem Lumen Zellen verschiedener Art, Bakterien und spärliche Menge von Fibrin.

Blutgefäße: Sind ziemlich stark mit Blut gefüllt, zeigen stellenweise Randstellung der Leukozyten und geringen Gehalt an Fibringerinnseln.

Pleura pulmonalis verhält sich wie bei anderen Fällen.

Fall VII. (Mann von 44 Jahren, † 30. Mai 1902.)

Krankheitsdauer unklar.

Anatomische Diagnose: Pneumonie des Unterlappens der rechten Lunge, Ödem der linken Lunge, Arteriosklerose, Fettleber, Taenia saginata.

Sektionsbefund der Lunge (19 Stunden nach dem Tode):

Rechte Lunge kolossal schwer und groß. Der Oberlappen lufthaltig und weich, die Bläschen an dem Rande stark ausgedehnt; der Mittellappen nur an den Rändern lufthaltig, sonst ganz atelektatisch. Der Unterlappen ist ad maximum ausgedehnt, zeigt stumpfe Ränder und ist an seinem oberen Rand mit dem Mittellappen, an seiner unteren Fläche mit der Pleura diaphragmatica fast verwachsen. Der übrige Teil der Oberfläche, welcher frei von Adhäsion war, weist feine Auflagerungen auf. An der konvexen Fläche des Unterlappens findet sich ein nicht scharf abgegrenztes, handtellergroßes Gebiet, wo die Läppchenzeichnung undeutlich ist. Die Pleura pulmonalis ist in diesem Bezirk glatt und gespannt, die Konsistenz fast fluktuierend. Der übrige Teil des Unterlappens ist gleichmäßig infiltriert. Die großen Bronchien enthalten schmutzig-rötlichen Schleim. Die Schnittfläche ist mit schleimiger, durchscheinender, schmutzig-rötlicher Masse bedeckt, nach Abstreichen derselben, graurötlich, glatt homogen, fast nigends granuliert. Die Alveolen sind schwer abzugrenzen. Größere Gebiete, welche mehrere Läppchen umfassen, zeigen eine so gleichmäßige glatt schleimige Schnittfläche, daß sie sehr an das Aussehen einer myxomatösen Geschwulst erinnern. Auch in demjenigen Teil des Unterlappens, wo die Lobuli noch erkennbar begrenzt sind, ist die Füllung der Alveolen sehr stark; doch treten nirgends feste Pfröpfe hervor. Die Grenzen der Alveolen sind hierdurch verwaschen und undeutlich.

Linke Lunge ist im Vergleich zur rechten sehr klein. Der Unterlappen auch weich, lufthaltig, blutreich, stark ödematös; Oberlappen auch weich, blutreich und mehr lufthaltig, als der Unterlappen.

Histologische Untersuchungen des erkrankten Lungenteils:

Die stark dilatierten Alveolen enthalten das aus Zellen und Schleim bestehende Exsudat. Fibrin ist sehr spärlich, noch spärlicher als im Fall VI. Die bei schwacher Vergrößerung durch Hämatoxylin blau gefärbte homogen aussehende Schleimmasse besteht bei großer Vergrößerung aus dicht neben- und übereinander liegenden Bazillen mit prägnanten

Schleimkapseln, die bald schmal, bald sehr breit sind. Die Schleimmasse ist also lediglich das Produkt der Bazillen. Viele Alveolen sind nur mit solcher Schleimmasse resp. mit Bazillen ausgefüllt. Die Zellen sind meist desquamierte Epithelzellen mit wenig mehrkernigen Leukozyten gemischt. Sie sind auch, wie in den anderen Fällen, gequollen, mehr oder weniger Bazillen und Vakuolen enthaltend. Ihre Quellung ist aber nicht so stark, wie bei anderen Fällen, und die Anzahl der Zellen weit spärlicher, so daß sie niemals einen ganzen Raum der Alveolen für sich in Anspruch nehmen, sondern nur einen Teil desselben füllen. Der übrige Raum der Alveolen ist mit Bazillen ausgefüllt. Die roten Blutkörperchen kommen in vielen Alveolarräumen nur stellenweise, in einigen Alveolen aber ziemlich reichlich vor, so daß man es als Hämorrhagie bezeichnen kann. Was die Verteilung des Fibrins anlangt, so ist das Hindurchtreten desselben durch die Poren der Alveolarwand, die Beziehung derselben zum Bindegewebe usw. auch in diesem Fall zu konstatieren. Nicht allein die Fibrinfäden, sondern auch die Schleimmasse resp. die Bazillen gehen sehr oft durch die Poren der Alveolenwand hindurch. Die Alveolarwand selbst ist nur in vereinzelten Stellen verbreitert und mit Bazillen durchsetzt, sonst ganz intakt.

Hinsichtlich der Bazillen ist noch zu erwähnen, daß sie außer in der Schleimmasse auch reichlich in und zwischen den Zellen sich finden. Bei dem bedeutenden Zurücktreten der zelligen Elemente kann man sich bei diesem Fall vorstellen, daß das ganze erkrankte Lungenparenchym mit Bazillen und deren Produkt Schleim überschwemmt ist. Im Bindegewebe um Blutgefäße, Bronchien, in den Interlobularsepta und unter der Pleura pulmonalis sind auch Bazillen vereinzelt oder in Gruppen vorhanden.

Die Blutgefäße (inkl. Kapillaren in der Alveolarwand) sind stark mit Blut gefüllt.

Pleura pulmonalis zeigt dünne oder zottige fibrinöszellige Auflagerungen.

Bronchien: Größere zeigen in ihrer Wandung leichte Leukozyteninfiltration und enthalten in ihrem Lumen Schleim, Lungenepithelzellen, Leukozyten und abgestoßenes Zylinderepithel.

Ehe ich zu den Schlußfolgerungen, welche sich aus meinen Untersuchungen ergeben, übergehe, möchte ich noch eine kurze Übersicht über die Haupteigenschaften der beschriebenen Fälle folgen lassen.

1. Alter und Beruf der untersuchten Individuen:
   Fall I 38jähriger Mann; Fall II 67jährige Arbeiterin;
   Fall III 34jährige Händlerin; Fall IV 77jähriger Tischler;
   Fall V 58jähriger Maurer; Fall VI 59jähriger Former;
   Fall VII 44jähriger Arbeiter.
   Der Beruf des Fall I ist unklar.

2. Die Krankheitsdauer ist nach den von Herrn Prof. Curschmann freundlichst zur Verfügung gestellten Kranken-

geschichte bei Fall II auf 9, bei Fall VI auf 5 und bei dem im pathologischen Institut zu Marburg sezierten Fall I auf 6 Tage anzugeben. Fall VII starb während des Transports zum Krankenhaus, Fall III litt vor der Pneumonie seit Monaten bereits an einer puerperalen Affektion und Fall IV und V wurden im benommenen resp. moribunden Zustande in der medizinischen Klinik aufgenommen, so daß bei diesen Fällen anamnestisch eine Bestimmung der Krankheitsdauer unmöglich war.

3. Was den Sitz und die Ausbreitung der Pneumonie anbetrifft, so fand sich in:

Fall I pneumonische Infiltration des linken Oberlappens und viele lobularpneumonische Herde im linken Unterlappen und der ganzen rechten Lunge;
Fall II pneumonische Infiltration des rechten Oberlappens;
Fall III pneumonische Infiltration des rechten Unterlappens;
Fall IV pneumonische Infiltration des rechten Ober- und Mittellappens;
Fall V pneumonische Infiltration des rechten Ober- und Mittellappens;
Fall VI pneumonische Infiltration des rechten und linken Oberlappens;
Fall VII pneumonische Infiltration des rechten Unterlappens.

Die rechte Lunge ist also auch bei Bazillenpneumonie, wie bei Diplokokkenpneumonie mehr bevorzugt, als die linke. Auffallend ist es, daß der Oberlappen in den meisten Fällen affiziert ist Sodann kommt der Mittellappen, während der Unterlappen am wenigsten befallen war. Die Erkrankungen mehrerer Lappen nebeneinander war auch relativ häufig.

4. Bezüglich der Pleura pulmonalis konnte ich in allen Fällen eine Beteiligung in dem Krankheitsprozeß konstatieren. Sie zeigte mehr oder weniger reichliche fibrinöse Auflagerungen. Fall V war sogar mit rechtsseitiger eitriger Pleuritis kompliziert. Das Verhalten der Pleura ist also bei der Bazillenpneumonie ähnlich wie bei der Diplokokkenpneumonie. Die Neigung der Pleura zur fibrinösen Exsudation scheint indessen bei der ersten nicht so stark wie bei der letzten zu sein.

5. Die bei Diplokokkenpneumonie in den Bronchien so häufig vorkommenden Fibringerinnsel, die schon makroskopisch leicht als dendritenförmige Zylinder zu erkennen sind, wurden in keinem

Falle gefunden. Ich konnte nur mikroskopisch im Bronchiallumen spärliche Fibrinmassen konstatieren.

6. Als Komplikationen außer Bronchitis und Pleuritis wurden bei Fall V Perikarditis und Meningitis und bei Fall I Ikterus gefunden; dieselben Komplikationen, die bei Diplokokkenpneumonie auch ab und zu vorkommen.

Epikrise.

Die ersten 5 Fälle, Fall I und III ungefähr im Stadium der roten, Fall IV im Stadium der grauroten, Fall II und V im Stadium der graugelben oder grauen Hepatisation, stimmen darin überein, daß sie fibrinös-zelliges Exsudat mit mehr oder minder zähem Schleim führen. Je jünger das Krankheitsstadium ist, um so reichlicher ist die Schleimmasse und um so spärlicher sind die Leukozyten. Daher trifft man im Fall III und I relativ viel Schleim und wenig Leukozyten und im Fall II, IV und V umgekehrt viel Leukozyten und wenig Schleim. Mit der entzündlichen Hyperämie verhält es sich genau so, wie bei der Diplokokkenpneumonie. Im Beginne des Krankheitsprozesses bis zur roten Hepatisation (Fall III und I) ist das Lungengefäßsystem hyperämisch. Im fortgeschrittenen Stadium (von der grauroten Hepatisation ab) nimmt der Blutreichtum immer mehr ab (Fall IV, V und II). Von dem letzteren hängt auch die Menge der roten Blutkörperchen in den Alveolarräumen ab, was aber bei der Bazillenpneumonie weniger deutlich zu sehen ist, als bei der Diplokokkenpneumonie. Fibrin ist bei allen Fällen, besonders bei Fall IV und V, sehr spärlich entwickelt. Doch bewahren sie alle in pathologisch-anatomischer Hinsicht mehr oder weniger deutlich den Charakter der fibrinösen Pneumonie, indem sie außer dem schon erwähnten Fibrin und dem Verhalten der Blutgefäße die mehr oder minder deutliche Körnung in ihrer Schnittfläche zeigen und meistens den ganzen oder mehrere Lungenlappen affizieren. Andererseits weichen sie aber in vielen Beziehungen von der wohlbekannten Diplokokkenpneumonie ab. Makroskopisch zeichnen sich unsere Fälle vor allem vor der Diplokokkenpneumonie durch die viscide Beschaffenheit des Exsudates aus, so daß Weichselbaum durch diese Beschaffenheit des Lungensaftes allein auf die Anwesenheit des Kapselbazillus schließen konnte. Sodann zeigen die Sektionsbefunde unserer Fälle Merkmale, die bei der Diplokokkenpneumonie ebenfalls

vorkommen, so z. B. zahlreiche lobuläre Herde neben den lobären bei Fall I, Erweichungsherde bei Fall II und unregelmäßige oder undeutliche Körnung der Schnittfläche. Betrachtet man weiter das mikroskopische Bild des infiltrierten Gewebes, so werden die Unterschiede zwischen beiden Pneumoniearten auffallender:

1. Rote Blutkörperchen sind in erster Linie im Stadium der roten Hepatisation (Fall I und III) im Exsudate weit weniger anzutreffen, als im gleichen Stadium der Diplokokkenpneumonie. Bei Fall I ist zwar die sogenannte Hämorrhagie deutlicher ausgeprägt als bei Fall III. Immerhin sind aber desquamierte Epithelzellen im Verhältnis zu roten Blutkörperchen relativ reichlich zu finden, so daß bei Hämatoxylineosinfärbung die Schnitte, wie bei Fall I schon gesagt, wegen der Kernfärbung blau erscheinen, während sie bei der Diplokokkenpneumonie rötlich aussehen. Ich habe bei der letzteren neben Fibrin und abgestoßenem Lungenepithel ungeheure Mengen roter Blutkörperchen gefunden, die oft so zahlreich waren, daß dadurch andere geformte Elemente beinahe verdeckt wurden. Aufrecht betont auch in seinem Werke „Die Lungenentzündungen" ein ähnliches Verhalten der roten Blutkörperchen, die bei der roten Hepatisation der Diplokokkenpneumonie extravasieren. Die Leukozyten treten aber bekanntlich erst hauptsächlich im folgenden Stadium, im Stadium der grauen Hepatisation auf, welches Verhalten ich auch bei unserer Bazillenpneumonie bestätigen konnte.

2. Nicht minder auffallend, wie das Verhalten der roten Blutkörperchen, ist die spärliche Entwicklung des Fibrins. Durch Weigert's Methode konnte ich feststellen, daß die Mehrzahl der Alveolen der Bazillenpneumonie rein zelliges Exsudat, nur die Minderzahl der Alveolen fibrinöses oder zelligfibrinöses Exsudat führt, während bei der Diplokokkenpneumonie gerade das Gegenteil der Fall ist. Die von Bezzola und Ribbert bei der Diplokokkenpneumonie gefundene Gesetzmäßigkeit in der Anordnung des zelligen und fibrinösen Exsudates — d. i. das Auftreten des zelligen in Bronchiolen und Infundibula und den diesen angrenzenden Alveolen, und das Auftreten des fibrinösen in den von Bronchiolen etc. weiter entfernten Alveolen — konnte ich bei unseren 5 Bazillenpneumonien nicht finden. Dagegen fand ich bei jedem Falle, daß Fibrin in den Alveolen, welche in der Nähe des Bronchien und Blutgefäße umgebenden Bindegewebes sowie in der Nähe von Pleura und Interlobularsepta sich finden, mehr oder weniger deutlich entwickelt ist, was Bezzola und Ribbert bei der Diplo-

kokkenpneumonie auch feststellten. Bezüglich des Entstehens des Fibrins bei der kroupösen Pneumonie herrschen noch Meinungsverschiedenheiten. Die Ansichten von Beyer und Veraguth: „Fibrin entstehe durch Umwandlung des Alveolarepithels", scheinen jetzt nur noch geschichtliche Bedeutung zu haben. Hauser will noch die Entwicklung des Fibrins im ersten Stadium (im Stadium der blutigen Anschoppung mit dem Übergang zur grauen Hepatisation) der Nekrose und der nachfolgenden fibrinösen Entartung der hyalinen Platten zuschreiben. Die Alveolarwände seien in diesem Stadium mit einer fibrinösen Membran bedeckt. Letztere sei beim gehärteten Präparate von der Alveolarwand mehr oder weniger abgehoben, vielfach gefaltet, netzförmig angeordnet, den Eindruck eines Häutchens machend. Darin sehe man ferner nicht selten die rudimentären Kerne, von welchen in der Form feiner Sternfiguren Fibrinfäden oder Reihen von Fibrinkörnchen ausstrahlen. Im übrigen Raum der Alveolen sei in diesem Stadium Serum oder Zellen. Diese Befunde sollen nach Hauser Beweise der fibrinösen Entartung des Alveolarepithels sein. Mit Recht widerlegt Aufrecht Hauser's Ansicht, indem er auf Ribbert's Befunde von Fibringerinnsel innerhalb der Gefäße bei der kroupösen Pneumonie hinweist. Ich habe auch bei der Untersuchung der Diplokokkenpneumonie ziemlich häufig die Fibringerinnsel in Blutgefäßen gefunden und Ribbert's Befunde in vollem Maße bestätigen können. Es scheint mir indessen wahrscheinlich, daß die Fibringerinnsel in Blutgefäßen postmortale Produkte sind. Ich habe bei den ersten Stadien unserer Bazillenpneumonie nach Weigert Fibrin in Blutgefäßen (auch in Kapillaren), in Bronchien, im Bronchien und Blutgefäße umgebenden Bindegewebe und im subpleuralen und interlobulären Bindegewebe gefunden, während in vielen Alveolen selbst noch kein Fibrin anzutreffen war. Diese Befunde scheinen mir auch zu beweisen, daß die Ansicht von Hauser über die Entstehung des Fibrins infolge der fibrinösen Entartung der hyalinen Platten nicht ausschließlich richtig ist.

3. Was den Befund bezüglich des Hindurchtretens von Fibrinfäden durch die Alveolarwand betrifft, so kann ich die Angaben von Kohn, Hauser, Ribbert, Bezzola und Aufrecht vollkommen bestätigen. Über die Deutung desselben sind die Meinungen der Autoren aber noch geteilt. Während Kohn, Hauser, Ribbert und Bezzola den Grund hierfür in dem Vorhandensein von natürlichen Poren in der Alveolarwand sehen, sucht Aufrecht diese Erscheinung durch das räumliche

Verhältnis bei Gerinnung des Fibrins zu erklären. Er sagt: „Fibrin, welches aus dem Blut herausgelangt, müsse vor allem in der Nachbarschaft der Kapillaren vorhanden sein. Da die Kapillaren die Alveolarwand durchsetzen, müsse das Fibrin überall in der Nachbarschaft der Kapillaren sich finden, also ebensogut in der Wand der Alveole, wie im Lumen derselben, ja in der ersteren am reichlichsten, weil es im Gewebe der Alveolarwand mehr Widerstand gegen seine Ausbreitung findet, wie im Alveolarraum. Darum sei es dort am stärksten zu sehen."

Ich habe die Alveolarwand bei der Bazillen-, sowie bei der Diplokokkenpneumonie genau besichtigt und neben dem Hindurchziehen der Fibrinfäden oft Kontinuitätstrennungen (schmale Spalten) in der Alveolarwand gefunden, durch welche nicht nur Fibrinfäden, sondern auch Bakterienhaufen und Zellen von einer Alveole zur anderen hindurchziehen. Dieser Befund spricht entschieden für die Existenz von Poren in Alveolarwänden und gegen die Ansicht Aufrecht's. Da die erkrankten Lungen bei Bazillenpneumonie zum Teil durch das Alter emphysematös waren, und die Alveolen noch dazu durch das Exsudat erweitert wurden, konnte ich oft stark erweiterte Poren wahrnehmen.

4. Ganz charakteristisch für die Bazillenpneumonie ist das Aussehen vieler gequollenen Epithelzellen. Die Epithelzellen erreichen besonders durch den Gehalt mehrerer Vakuolen zwischen dem Netzwerk des Protoplasmas enorme Größe, ein Verhalten, welches bei den Diplokokken- und sonstigen Pneumonien, soweit mir bekannt, bis jetzt noch nicht beobachtet worden ist. Viele Autoren messen dem Lungenepithel die aktive Beteiligung an der Entzündung bei. Ich möchte auf einzelne Ansichten, wie die von Wagner, Beyer (31), Veraguth (32) etc., genau einzugehen verzichten, sondern mich nur auf die wichtigsten beschränken.

Nach Aufrecht erfahren die Lungenepithelzellen schon im Beginne der Krankheit (im Stadium der Anschoppung) eine deutliche Veränderung: Sie schwellen an, trüben sich und fallen zum großen Teil der Desquamation anheim. Sie sollen aber in weiteren Stadien (bei der roten und grauen Hepatisation) keine weitere Veränderung erfahren.

Ich konnte bei der Diplokokken- als auch bei der Bazillenpneumonie in jedem Stadium stark geschwollene desquamierte Zellen finden. Die Trübung der Zellen ist bei der ersteren sehr deutlich, während sie bei der Bazillenpneumonie durch Vakuolenbildung nicht prägnant waren. Doch waren bei der letzteren auch viele Epithelzellen ohne Vakuolen,

aber mit stark tingiertem getrübtem Protoplasma vorhanden. (Die Epithelzellen besitzen meist hellere größere Kerne als Leukozyten, lassen sich also leicht von letzteren unterscheiden.)

Feuerstack vertritt die Ansicht, daß bei der kroupösen Pneumonie 2 verschiedene Arten der Epithelzellen sich gegen den Krankheitsprozeß verschieden verhalten. Die kernhaltigen granulierten kleineren Zellen reagieren nach Feuerstack aktiv auf die entzündliche Hyperämie mit Schwellung, Trübung und Teilung. Die größeren hyalinen platten Zellen sollen dagegen sich passiv verhalten, sie werden von ihrer Unterlage teils abgewiesen oder teils an der Alveolarwand erhalten. Er gibt ferner an, daß solche platte Zellen — hyaline Platten — sowohl im Ausstrichpräparate als im Schnittpräparate des erkrankten Lungenteils vorhanden seien.

Ich habe bei meiner Untersuchung sowohl bei der Diplokokken- als auch bei der Bazillenpneumonie auf das Verhalten der hyalinen Platten geachtet, konnte aber hyaline Platten in relativ unveränderter Form, wie Feuerstack angibt, nur in vereinzelten Stellen — meist zwischen Alveolarwand und Exsudat — finden. Ihre Menge ist aber zu unbedeutend, als daß man daraus einen Schluß ziehen dürfte.

Zu erwähnen ist noch das Verhalten der Leukozyten bei der Bazillenpneumonie, indem viele von ihnen wie Epithelzellen durch Aufnahme der Bazillen schwellen. Durch Vakuolen, hervorgebracht durch die schleimige Kapsel der Bazillen, sehen die Leukozyten- und Epithelzellen ähnlich wie Bienenzellen aus. Die Kerne sind dabei oft an die Peripherie gedrängt, wie in Fettzellen.

Aus diesen Daten erhellt nun, daß die Bazillenpneumonie sich von der Diplokokkenpneumonie wesentlich unterscheidet. Ihr Bild ähnelt demjenigen der sog. asthenischen Pneumonie, welche sich nach Leichtenstern (33) durch langsame Infiltration, schlaffe Hepatisation, raschen Übergang in graue Hepatisation, zum Teil auch größere Neigung zur eitrigen Infiltration, zu Abszeßbildung und Gangrän auszeichnet. Histologisch stimmen beide darin überein, daß beide, sowohl die Bazillenpneumonie als auch die asthenische Pneumonie wenig Fibrin in ihrem Exsudate haben. Hinsichtlich der Veränderung der zelligen Elemente besteht aber zwischen ihnen ein großer Unterschied.

Leichtenstern berichtet uns ferner in seinen Mitteilungen „Über „infektiöse“ Lungenentzündung und den heutigen Stand der Psittakosisfrage“ über einen Fall von Pneumonie, die im Januar 1899 in Köln als Hausepidemie eine Familie heimsuchte und in einigen Punkten ähnliche Gewebsveränderungen wie die Bazillenpneumonie zeigte. Die Schnittfläche der erkrankten Lungenteile war bei seinem Fall glatt, im Exsudate wiegen die Zellen vor;

das Fibrin tritt in vielen Alveolen spurweise, nur in vereinzelten Alveolargruppen deutlich auf. Die Alveolarsepta sind oft streckenweise verbreitert und mit Rundzellen infiltriert. Leichtenstern bezeichnet den Fall als zellige oder zellig-fibrinöse Pneumonie. Die Veränderungen des Lungenepithels und der Leukozyten sind aber nicht näher beschrieben. Die Erreger waren nach Leichtenstern Streptokokken.

Aufrecht unterscheidet viele Formen von Pneumonien, welche von anderen Autoren auch als billiöse, typhöse, asthenische, endemische etc. bezeichnet werden oder von Tier auf Menschen übertragbar sind, von der genuinen kroupösen Pneumonie und bezeichnet jene im Gegensatz zur letzteren „vorläufig" zusammenfassend als „atypische", weil eine ätiologische Abgrenzung der einzelnen Formen wegen der Unbekanntheit oder Unsicherheit der Krankheitserreger zurzeit unmöglich sei. In bezug auf die Ätiologie solcher atypischen Pneumonien bemerkt Aufrecht, daß Finkler (34) unter vielen Fällen von seiner zelligen Pneumonie außer verschiedenen Mikroorganismen den Bacillus pneumoniae in einem Fall konstatiert habe. Speziell über das pathologisch-anatomische Verhalten der Pneumonie durch diesen Bacillus pneumoniae sagt er aber kein Wort. Er definiert pathologisch-anatomisch seine atypische Pneumonie wie folgt: „Der wesentliche Unterschied zwischen dieser Art lobärer Erkrankung und der lobären Erkrankung bei der kroupösen Pneumonie besteht aber in dem Fehlen von Fibrin im Raume der Alveolen während des ganzen Verlaufes der Krankheit." Der Anfang des Krankheitsprozesses sei dabei in beiden Fällen übereinstimmend, ebenso die Veränderung der Alveolarepithelien. Die Verbreitung und Verdickung der Alveolarwände erfolge bei der atypischen rascher und häufiger, als bei der kroupösen. Die Hämorrhagie in Alveolen finde sich bei der atypischen auch in vielen Stellen, aber unregelmäßig daneben seien andere Alveolen mit Leukozyten und großem Alveolarepithel gefüllt. Dieses ungleichmäßige Verhalten erkläre auch die Ungleichmäßigkeit des Aussehens auf dem Durchschnitt, dürfe das wesentliche Kriterium der atypischen Pneumonie sein, und mache es möglich, vorläufig eine Reihe von Erkrankungen zusammenzufassen, welche zweifellos in Zukunft nach Krankheitserregern auseinander zu halten sein werden.

Wenn man die pathologisch-anatomischen Befunde unserer Bazillenpneumonie mit der Beschreibung der atypischen Pneumonie

von Aufrecht vergleicht, so kann man trotz der Übereinstimmung in einigen Punkten deutliche Differenzen finden. So betont er das Fehlen des Fibrins im Raume der Alveolen, als das Hauptkriterium der atypischen, während bei unserer Bazillenpneumonie das Fibrin mehr oder weniger in vielen Alveolen, in einigen Alveolen sogar reichlich vorhanden ist. Ferner sind die Alveolarsepta bei der letzteren nur an vereinzelten Stellen verbreitet und bazillenhaltig, während bei der atypischen Pneumonie die Verbreitung und Verdickung der Alveolarsepta durch Leukozyteninfiltration relativ häufig ist. Demnach gehört nach meiner Ansicht unsere Bazillenpneumonie gar nicht zur atypischen im Sinne Aufrecht's. Vielmehr zwingen mich die oben hervorgehobenen Unterschiede zu der Annahme, daß die Bazillenpneumonie pathologisch-anatomisch als eine besondere Form der kroupösen betrachtet werden muß.

Bei Fall VI und VII ist das Bild des erkrankten Gewebes auffallend von demjenigen der Diplokokkenpneumonie verschieden, während bei Fall I—V viel größere Ähnlichkeit mit derselben zu konstatieren ist. Der Fall VII verrät schon makroskopisch durch seine homogene nirgends gekörnte Schnittfläche etwas Ungewöhnliches. Der Fall VI zeigt in seiner Schnittfläche zwar deutliche Körnung, histologisch aber ein ganz anderes Bild, als dasjenige der Diplokokkenpneumonie. Mikroskopisch zeichnen sich beide, besonders Fall VII, durch den eine Reinkultur der Bazillen darstellenden schleimigen Inhalt in den Alveolen aus. Das rührt wahrscheinlich davon her, daß bei der Bazillenpneumonie im Beginne der Erkrankung die Bazillen und der von ihnen produzierte Schleim die Alveolarräume ausfüllen und andere Elemente, Fibrin und Leukozyten, sich erst nachträglich hinzugesellen. Der Fall VII stellt also das Bild eines beginnenden Stadiums und Fall VI dasjenige eines etwas weiter fortgeschrittenen Stadiums dar. In den Fällen I—V haben wir auch gesehen, daß der schleimige Inhalt mit dem Fortschritt der Erkrankung abnimmt, die Leukozyten aber zunehmen.

W. H. Smith teilt über einen durch Kapselbazillen hervorgebrachten Fall von akuter Lungenentzündung und Septikämie folgendes mit: In den hepatisierten Lungenteilen waren die Alveolen ausgedehnt und hauptsächlich von Kapselbazillen gefüllt. In einigen Alveolen scheinen sie in Reinkultur vorhanden zu sein. Er fand sie ferner innerhalb der Leukozyten und großen Epithelzellen. Die aus Herz, Leber, Niere, Milz und Lunge angelegten Kulturen ergaben alle ein positives Resultat. Die Veränderung der erkrankten

Lunge stimmt nach seiner Beschreibung ganz vollkommen mit unserem Fall VI und VII überein. Daß die Virulenz der Bazillen bei seinem Fall sehr groß war, ist daraus zu schließen, daß neben der Lungenerkrankung nachträglich Septikämie sich einstellte.

Es ist bis jetzt ziemlich häufig darüber diskutiert worden, ob die Krankheitserreger bei Lungenentzündungen vom Blut aus oder von den Bronchien in das Gewebe gelangen. Bei der Bazillenpneumonie, sowohl bei Fall VI und VII, als bei den anderen 5 Fällen, finden sich die Bazillen vorwiegend in den Alveolarlumen und Infundibulis, sehr spärlich aber im Bindegewebe um Blutgefäße und Bronchien herum, in den interlobulären Septa und Alveolarscheidewänden und — allerdings sehr selten — im Blutgefäß selbst; alle diese Befunde zwingen mich zur Annahme, daß es sich um ärogene Infektion handelt — dafür sprechen auch die Tierversuche —, obwohl ich die Möglichkeit einer hämatogenen Infektion nicht ausschließen kann. Es liegen auch Angaben vor, daß die Friedländer'schen Kapselbazillen im Sekrete der Nasenhöhle von gesunden und katarrhalisch erkrankten Leuten vorkommen (Phost (38) etc.). Zieht man dabei noch in Erwägung, daß diese Bazillen in dem Nasensekret bei Ozäna (Thost, Berliner (39) und andere) im Eiter bei Otitis media (Weichselbaum (40) vorkommen können, so liegt allerdings der Gedanke nahe, daß diese Bazillen auch dann und wann aus der Nasenhöhle einmal in die Lungen hineingeraten und dort die Lungenentzündung hervorbringen können.

Zusammenfassung der Befunde bei der Bazillenpneumonie.

Zum Schlusse fasse ich die Ergebnisse meiner pathologisch-anatomischen Untersuchungen über die Bazillenpneumonie in folgenden Sätzen zusammen:

1. Die erkrankten Lungenteile erfahren gewöhnlich sehr bedeutende Umfangzunahme. Die Erkrankung kann einen ganzen Lappen der Lunge oder herdweise eine Partie eines Lungenlappens betreffen.

2. Die Schnittfläche der erkrankten Lungenteile ist meistenfalls mehr oder weniger deutlich körnig, selten ganz glatt. Sie zeichnet sich durch außerordentliche Schlüpfrigkeit und reichlichen Gehalt an Schleim im Exsudat aus, und zwar um so auffallender, je jünger das Krankheitsstadium ist. Es muß allerdings bemerkt

werden, daß die schleimige Beschaffenheit der Schnittfläche nicht ausschließlich der Bazillenpneumonie zukommt, sondern auch in späteren Stadien der Diplokokkenpneumonie nicht selten beobachtet wird.

3. Der Krankheitsprozeß äußert sich histologisch einerseits in der Veränderung des Lungenepithels, in Anschwellung, Wucherung, Desquamation, teilweise Nekrose und Zerfall der Epithelzellen, andererseits im Austritt von roten Blutkörperchen sowie Blutflüssigkeit und Leukozyten.

4. Die Reihenfolge der histologischen Gewebsveränderungen scheint bei der Bazillenpneumonie mehr oder weniger ähnlich zu sein, wie bei der Diplokokkenpneumonie. Im Stadium der roten Hepatisation kommt bei der ersteren auch mehr oder weniger Hämorrhagie vor, aber nicht so reichlich, wie bei der letzteren, so daß man also bei Bazillenpneumonie außer starker Füllung der Blutgefäße die Hämorrhagie nicht als Charakteristikum für die rote Hepatisation ansehen kann. Das Fibrin, welches bei der Diplokokkenpneumonie in dem Stadium der grauen Hepatisation am meisten ausgebildet ist, kommt bei der Bazillenpneumonie auch zur Ausbildung, aber sehr viel spärlicher. Die ausgewanderten Leukozyten sind bei der Bazillenpneumonie im ganzen sehr viel größer durch das Auftreten der bazillenhaltigen Vakuolen, als bei der Diplokokkenpneumonie und machen mit den Epithelzellen in fortgeschrittenen Stadien den Hauptbestandteil des Exsudates aus.

5. Sehr charakteristisch für die Bazillenpneumonie ist das Verhalten der Bazillen im erkrankten Gewebe. Im Krankheitsbeginn machen sie mit dem Schleim und Epithelzellen den Hauptinhalt der Alveolarräume aus. Der größte Teil der Epithelzellen (im fortgeschrittenen Stadium auch viele der Leukozyten), erleiden dabei charakteristische Veränderungen, namentlich sehr starke Aufquellung und Vakuolenbildung durch Aufnahme der Bazillen. Daß diese Vakuolen von den schleimigen Hüllen der Bazillen stammen, ist daraus zu ersehen, daß fast in jeder Vakuole eine oder mehrere Bazillen vorhanden sind.

6. Die Beteiligung der Bronchien und Pleura an dem Krankheitsprozeß ist bei der Bazillenpneumonie genau dieselbe, wie bei der Diplokokkenpneumonie. Die ersteren zeigen das Bild eines Katarrhs, die letztere (Pleura pulmonalis) zellig-fibrinöse Auflagerungen. Fibrinöse Gerinnsel in den Bronchien scheinen nicht vorzukommen.

7. Aus der vorangehenden Schilderung glaube ich mich dafür entscheiden zu dürfen, daß die Bazillenpneumonie in pathologisch-

anatomischer Hinsicht eine besondere Form der Pneumonie darstellt, die sich von der Diplokokkenpneumonie durch eine Reihe charakteristischer Merkmale unterscheidet, so daß wohl anzunehmen ist, daß auch in dem klinischen Verhalten gewisse Verschiedenheiten sich nachweisen lassen werden.

Anhang zum Fall V.

Wie schon bei Fall V erwähnt, wurde bei demselben außer Pneumonie eitrig-fibrinöse Leptomeningitis durch Friedländer'sche Kapselbazillen konstatiert. Vielleicht könnte es von Interesse sein, wenn ich hier noch einige Worte über die Veränderungen der Meningen berichte, da die Kapselbazillen als seltene Erreger verschiedener bösartiger, oft zu Allgemeininfektion führender Krankheiten, wie Pleuritis, Pericarditis, Endocarditis, Otitis media, Abszesse, Phlegmone, Osteomyelitis etc. beschuldigt werden.

Es ist eine allbekannte Tatsache, daß Meningitiden in der Minderzahl der Fälle von kroupöser Pneumonie als eine Komplikation auftreten. Daß dasselbe bei einigen Fällen von Bazillenpneumonie auch der Fall war, darüber liegen in der Literatur sichere Angaben vor. Außerdem sind einige Fälle von Meningitis durch Kapselbazillen auch im Anschluß an andere Erkrankungen beschrieben.

Die erste sichere Angabe, daß verschiedene Krankheitsprozesse außer Pneumonie und Pleuritis durch Bazillenpneumonie hervorgebracht werden können, rührt von Weichselbaum (40) her. Er stellte 1888 bei einer 57jährigen Frau, bei welcher im Anschluß an Rhinitis und Otitis media purulenta sich eine eitrige Periostitis des Processus mastoideus, sodann eine Phlegmone des M. sternocleidomastoideus und allgemeine Infektion entwickelten, in verschiedenen erkrankten Organen Kapselbazillen als ausschließliche Erreger fest. Die parenchymatösen Organe zeigten dabei deutliche Veränderungen, wie akute parenchymatöse Nephritis, fettige Degeneration des Herzens, trübe Schwellung der Leber, akuten Milztumor etc. Die inneren Hirnhäute waren nach Weichselbaum's Angabe nur milchig getrübt, die Seitenventrikel erweitert. Babes (41) fand bei einer tuberkulösen Meningitis neben Tuberkelbazillen Kapselbazillen. Mills (42) konstatierte 1892 bei einer wahrscheinlich im Anschluß an Influenza aufgetretenen Meningitis Kapselbazillen als alleinige Mikroorganismen. Pesina und Honl (43) fanden 1894 dieselben Mikroorganismen neben Bacillus pyocyaneus bei einer nach Otitis media purulenta

und Karies und Periostitis des Processus mastoideus hinzugekommenen Meningitis. Dmochowski (44) stellte Kapselbazillen 1894 als ausschließliche Erreger bei einem Pneumoniker fest, welcher nach verschiedenen Eiterungsprozessen der Gesichtsknochen und Phlegmone des Gesichts und Halses durch eitrige Meningitis und Gehirnabszeß zugrunde ging, sowohl im Hirnabszeß als auch in anderen Eiterherden. Honl (43) fand zum zweiten Male Kapselbazillen bei einem durch eitrige Entzündungen der Meningen, der Lungen und Nieren zugrunde gegangenen Falle als alleinige Mikroorganismen. Chiari (45) stellte 1895 bei einem nach eitriger Nephritis aufgetretenen pyohämischen Falle Kapselbazillen fest als ausschließliche Erreger der Meningitis und verschiedener Entzündungen anderer Organe.

Councilman, Mallory und Wright (46) fanden 1898 dieselben Mikroorganismen bei einem Fall von Cerebrospinalmeningitis neben Diplococcus intracellularis; Jassniger (48) aber dieselben Bazillen 1902 in einem Fall derselben Krankheit ausschließlich.

Milan Sachs (47) konstatierte endlich 1902 in einem Fall, bei welchem von einem Prostataabszeß ausgehend eine Allgemeininfektion stattfand, Kapselbazillen sowohl im Blute, als auch in meningitischen Herden des Hirns und Rückenmarks, in Prostata, Nieren, Herzklappen etc.

Ich lasse hier zuerst den Sektionsbefund des Falls V folgen, und dann die histologischen Veränderungen der Meningen. Von dem Krankheitsverlauf ist leider nichts zu ermitteln gewesen, da der Kranke zur medizinischen Klinik von Professor Curschmann moribund eingeliefert wurde.

Ernst Mehnert, ein 58jähriger Maurer.

Anatomische Diagnose: Pleuritis purulenta dextra, Pneumonia crouposa lobi sup. et med. dext., Pericarditis purulenta, Leptomeningitis fibrino-purulenta diffusa.

Sektionsbefund (30. August 1900):

Große, kräftig gebaute männliche Leiche; Totenstarre und Totenflecke an Rücken und Extremitäten sehr ausgeprägt; Fettgewebe und Muskulatur gut entwickelt; Körperlänge 1,75 m.

Schädeldach groß, dick und symmetrisch; Schädelkapsel nicht fest adhärent. Die Sinus mit Kruor und Speckgerinnsel gefüllt. Die weichen Häute besonders der Konvexität befinden sich überall im Zustande des sulzig-eitrigen Ödems; an den hintersten Partien der Hemisphäre und auf dem Kleinhirn mehr reineitrige Auflagerungen, die an der Basis viel spärlicher und mißfarben dunkel grünlich-gelb werden. Die Substanz der Hemisphäre sehr weich, durchtränkt, ziemlich stark abgeplattet. Durchschnitte derselben zeigen bis auf eine etwas grünliche Verfärbung

der grauen Substanz der Zentralganglien, keine Veränderung. Die Seitenventrikel und der vierte Ventrikel sind entschieden erweitert und mit röthlicher trüber Flüssigkeit gefüllt.

Zwerchfellstand beiderseits an der V. Rippe. Die rechte Pleurahöhle enthält ca. 100 ccm, die linke ca. 30 ccm fast rein eitriger Flüssigkeit; rechterseits leichte Verklebungen beider Pleurablätter. Der Herzbeutel liegt über handtellerbreit frei, seitlich ist er mit der Pleura fest verklebt. In der Höhle des Herzbeutels ca. 50 ccm einer rein eitrigen nicht stinkenden Flüssigkeit; auf dem visceralen und parietalen, besonders aber an der Umschlagstelle beider Blätter an den großen Gefäßen zarte eitrig-fibrinöse Auflagerungen. Rechte Herzhälfte: Muskulatur und Wandung nicht verdickt, in der Höhle viel Kruorgerinnsel, Klappen intakt. Linke Herzhälfte: Muskulatur dunkel, blutreich und nicht hypertrophisch, im Vorhof und Ventrikel Speckhautgerinnsel und Kruor; Aortenklappen ein bißchen verdickt; Mitralklappen und Koronararterien zart. (Lungen an anderer Stelle schon erwähnt.)

Bauchorgane ohne besondere Veränderungen.

Große Gefäße, besonders die Aorta in großer Ausdehnung sklerosiert.

Mikroskopischer Befund der Meningen (Tafel II Fig. 5). Vier in Alkohol gehärtete Stücke aus verschiedenen Stellen der Großhirnrinde mit den weichen Häuten habe ich nach denselben Methoden untersucht, die ich bei der Pneumonie angewandt habe.

Die zarte bindegewebige Schicht der Arachnoidea ist gelockert und verbreitert. Das Zwischengewebe von Pia und Arachnoidea ist in allen Präparaten zu einem ungleich großmaschigen, kaum deutlich sichtbaren Netzwerk verbreitet. Die Maschen desselben sind mit dem hauptsächlich aus Fibrin und Leukozyten bestehenden Exsudate ausgefüllt. Das letztere ist oft locker auf den Windungen, aber dichter in den Furchen der Hirnsubstanz ausgebildet. Die Verteilung des Fibrins und der Leukozyten im Exsudate ist ungleichmäßig. An einer Stelle ist viel Fibrin mit relativ wenig Leukozyten; an einer anderen Stelle ist eine enorme Menge von Leukozyten mit einem zarten, spurweise entwickelten Fibrinnetz vorhanden, während wieder an anderen Stellen Fibrin und Leukozyten beide sehr spärlich anzutreffen sind. In der Regel ist das Fibrin in der Umgebung der Blutgefäße und an der Intima der Pia gut entwickelt und stellt oft ein dichtes, feinmaschiges Netzwerk ohne zellige Beimischung dar. Die Leukozyten sind teils ein-, teils mehrkernig, oft angeschwollen, vakuolisiert und bazillenhaltig. Die Vakuolen in den Zellen sind aber nicht so deutlich wie im pneumonischen Lungengewebe sichtbar, ihre Zahl in den Zellen ist auch nicht groß, sie schwankt meist zwischen 1—3 und ist sehr selten noch höher. Die Kerne sind oft mit dem Rest von Protoplasma an die Peripherie gedrängt. Rote Blutzellen kommen auch dann und wann im Exsudat vor, ihre Zahl ist aber sehr spärlich, so daß sie keinen wesentlichen Bestandteil des Exsudats bilden. Es gibt auch stellenweise Zellen, welche sich durch große blasse Kerne und starke Vergrößerung von Leukozyten unterscheiden; sie sind wahrscheinlich Abkömmlinge von Endothelzellen. Die Blutgefäße sind erweitert und mit Blut stark gefüllt. In den Venen und

in einem Teil der Arterien sind grobe, wie nadelförmige Krystalle aussehende Fibrinfäden zwischen Blutzellen sichtbar, in einigen Gefäßen findet sich eine Wandstellung der weißen Blutkörperchen. Von Bakterien sind nur Kapselbazillen zu treffen. Sie sind aber nicht so zahlreich, wie im pneumonischen Gewebe. liegen innerhalb der Leukozyten und zwischen denselben und den Fibrinfäden. In dem gelockerten Arachnoidealgewebe und in der Nähe der Intima und Pia sind Bazillen relativ reichlich, oft in zahlreichen Gruppen zu finden. Sie lassen sich durch Farbstoffe gut färben, auch sehr gut durch Gentianaviolett bei Fibrinfärbung. Durch die letztere Färbung sind besonders in Blutgefäßen, sowohl in Venen als in Arterien, befindliche Bazillen neben Fibrin leicht sichtbar. Die Kapseln der Bazillen erscheinen meist als ungefärbter heller Hof mehr oder weniger deutlich.

Was die Hirnsubstanz selbst anbetrifft, so zeigen sich in der oberflächlichen Schicht, in der äußersten feinfaserigen Schicht und in der zellarmen Schicht einige Veränderungen. Das Gliagewebe ist daselbst gelockert; die Maschen der Gliafasern verbreitert. Das Protoplasma der Ganglienzellen ist schwer färbbar und nicht scharf abgegrenzt. Die Kerne derselben aber sind gut erhalten und gut färbbar. Die Gliazellen scheinen meist nicht verändert zu sein. Die Kapillaren sind stark mit Blut gefüllt. In und um kleine, von der Pia in die Hirnsubstanz eintretende Blutgefäße sind stellenweise Bazillen vorhanden; sonst sind die Bazillen ab und zu in der äußersten feinfaserigen Schicht zu treffen (wahrscheinlich postmortal dorthin gelangt). Keine Leukozyteninfiltration um die Gefäße oder in der Hirnsubstanz. Die Veränderungen der oberflächlichen Schicht der Hirnrinde sind also lediglich als Folgezustände des entzündlichen Ödems aufzufassen. Der epizerebrale Raum ist überall erweitert und enthält Eiweißgerinnsel, vereinzelte Leukozyten und Bazillen. Das erkrankte Piagewebe ist also mit der Hirnoberfläche durch die von der Pia in die Hirnsubstanz eintretenden Blutgefäße verbunden (wahrscheinlich ein postmortales Produkt).

In unserem Falle wurden der rechte obere und mittlere Lungenlappen und die weichen Hirnhäute ohne Zweifel durch Friedländer'sche Kapselbazillen affiziert, wie letztere histologisch und bakteriologisch nachgewiesen wurden. Eitrige Pleuritis und Perikarditis wurden zwar weder histologisch noch bakteriologisch untersucht. Nichtsdestoweniger glaube ich aber dieselben der Wirkung der Kapselbazillen zuschreiben zu dürfen, da eitrige Pleuritis erfahrungsgemäß oft an eine kroupöse Pneumonie, eitrige Perikarditis ebenfalls sich an Pleuritis und Pneumonie anschließt. Welche Krankheit, ob Pneumonie oder Leptomeningitis, bei unserem Falle die primäre sei, ist klinisch bei dem unbekannten Krankheitsverlauf nicht zu entscheiden. In pathologisch-anatomischer Hinsicht stellt die kroupöse Pneumonie ein ziemlich fortgeschrittenes Stadium (graue Hepatisation) dar. Und Kapselbazillen schmarotzen bekanntlich oft im Atemwege gesunder Menschen, wie in der Nasenhöhle, Kehlkopf und Trachea. Es ist also wohl sicher anzunehmen, daß die Lunge in unserem Falle zuerst von Bazillen affiziert, sodann Pleura und Herzbeutel per continuitatem und conguitatem infiziert und schließlich Leptomeningitis durch dieselben

Mikroorganismen herbeigeführt wurde. Daß die Leptomeningitis durch eine Infektion mittels der Blutzirkulation zustande kam, bedarf keiner Worte.

Nachtrag.

Nach Vollendung meiner Arbeit bekam ich Gelegenheit, zwei neue Fälle von Bazillenpneumonie zu untersuchen, worüber ich hier kurz berichten möchte.

Fall VIII (47jährige Maurerswitwe, † 1. August 1903).

Krankheitsdauer unklar, da die Betreffende moribund in ganz benommenem Zustande in die Klinik von Professor Curschmann aufgenommen wurde.

Klinische Diagnose: Pneumonia crouposa lobi sup. pulmonis sin.

Anatomische Diagnose: Pneumonia crouposa lobi sup. pulmonis sin. (Bacillus pneumoniae Friedländer.) Pleuritis fibrinoserosa sin. Emphysema pulmonum. Pericarditis chronica fibrosa et recens fibrinoserosa. Arteriosclerosis. Atrophia renum granularis.

Sektionsbefund der Lungen (20 Stunden nach dem Tode):

Rechte Lunge in ihren oberen und unteren Partien mit der Pleura parietalis verwachsen, in den unteren und Randpartien gebläht. Das Parenchym ödematös.

Linke Lunge am Unterlappen mit der Pleura diaphragm. leicht verwachsen. Der ganze Oberlappen außerordentlich umfangreich, derb infiltriert; die ganze Schnittfläche glatt, homogen und von eigentümlich graugrünlicher schleimiger Beschaffenheit; nach Abstreichen derselben kommt aber eine graurote, deutlich körnige Schnittfläche zum Vorschein. In frischen und gefärbten Abstrichpräparaten waren reichliche Kapselbazillen nachweisbar. In den nach der Sektion sofort angelegten Agarstrich- und Gelatineplattenkulturen entwickelten sich nur Bazillen, welche bei weiterer Züchtung bei Gelatinestich- deutlich Nagelkultur, bei Agarstrichkulturen starke Schleimbildung zeigten. Die Bazillen ließen sich nach Gram nicht färben und verhielten sich gegen Mäuse und Meerschweinchen stark pathogen. Näheres hierüber werde ich gelegentlich mitteilen.

Die histologischen Untersuchungen des infiltrierten Lungenteils ergaben dieselben Resultate, die ich in anderen Fällen, besonders in Fall IV und V, konstatiert habe. Die meisten Epithelzellen und viele mehrkernige Leukozyten waren kolossal gequollen und durch den Einschluß mehr oder weniger reichlicher Kapselbazillen deutlich vakuolisiert. Viele Epithelzellen waren nekrotisiert, ließen zum Teil trotz erhaltener Formen keine deutliche Kernfärbung zu, und waren teilweise zerfallen. Trotz der deutlichen Körnung der Schnittfläche des hepatisierten Lungenteils ließ sich nach Weigert nur in relativ spärlicher Menge Fibrin darstellen, dessen Verteilung sich genau, wie in anderen Fällen verhielt. Im Exsudate, das außer Fibrin aus Epithelzellen, Leukozyten und zum Teil aus der schleimigen Masse bestand, waren die roten Blutkörperchen vereinzelt zu finden. Blutgefäße wenig bluthaltig. Bronchien, Lymphgefäße, Bazillen und Alveolarsepta verhielten sich wie in anderen Fällen.

Fall IX (51jährige Fabrikarbeiterin, † 10. September 1903). Krankheitsdauer: 4 Tage.

Klinische Diagnose: Pneumonia crouposa lobi med. et inf. pulm. dext. Dilatatio ventriculi utriusque cordis. Delirium.

Anatomische Diagnose: Pneumonia crouposa lobi inf. et med. pulm. dextr. (Bacillus pneumoniae Friedländer). Pleuritis exsudativa dextra, Bronchitis. Emphysema pulmonum sin. Dilatatio et hypertrophia ventriculi dextri cordis. Hepar adiposum.

Sektionsbefund der Lungen (22 Stunden nach dem Tode): Die rechte Pleurahöhle zirka 600 ccm sehr trüber gelblicher Flüssigkeit enthaltend, die linke frei von der Flüssigkeit. Linke Lunge ziemlich voluminös, auf dem Durchschnitt ziemlich blutreich, überall lufthaltig. Der Oberlappen etwas emphysematisch. Die Bronchien gerötet, schleimiges Sekret enthaltend. In der Nähe der Spitze ein zirka erbsengroßer schwarz pigmentierter Herd (schiefrige Induration). Die rechte Lunge sehr umfangreich, namentlich in dem Mittel- und Unterlappen. Der Oberlappen stark komprimiert, schlaff, fast nicht lufthaltig. Der Mittel- und Unterlappen in mäßigem Grade hepatisiert, vollkommen luftleer. Die Schnittfläche ziemlich glatt, im Mittellappen braunrot, im Unterlappen mehr gelblichgrau gefärbt, in toto mit einem gelblichroten schmutzigen fadenziehenden Sekret bedeckt, und nach Abstreichen des letzteren kaum Körnung zeigend. In frischen Abstrichpräparaten aus dem Lungensaft und pleuritischen Exsudate ließen sich zahlreiche kurze und lange Kapselbazillen erkennen.

Histologische Untersuchung:

Das pneumonische Exsudat verhielt sich im großen und ganzen wie im Fall VIII. Die Bazillen waren nicht nach Gram'scher Methode, wohl aber durch Methylenblau, Fuchsin usw. färbbar. Die Kapseln als ungefärbter oder blaugefärbter Hof leicht erkennbar. Das Fibrin ist in diesem Fall äußerst zart und spärlich. Pleura pulm. von relativ dickem fibrinösem Belag mit Leukozyten und Bazillen bedeckt; die Epithelzellen der Deckhaut zu einer kubischen Form gewuchert. Subpleurales Bindegewebe auch mit Fibrin durchsetzt; Blutgefäße daselbst stark erweitert. Über Bronchien und Alveolarsepta gilt dasselbe, was in vorstehenden Fällen beschrieben wurde.

Leider hatte ich in diesem Fall nicht Gelegenheit, aus dem pneumonischen und pleuritischen Exsudate Kulturen anzulegen. Nichtsdestoweniger glaube ich aber, auch in diesem Fall Friedländer'sche Kapselbazillen als alleinige Krankheitserreger betrachten zu dürfen, aus der Nichtfärbbarkeit nach Gram und der Form der Bazillen, vor allem aber aus der Übereinstimmung in dem histologischen Verhalten des infiltrierten Gewebes mit den anderen Fällen.

In der letzten Zeit machten bekanntlich zwei maßgebende Autoren über die kroupöse Pneumonie Veröffentlichungen, namentlich v. Leyden in der deutschen Klinik am Eingang des zwanzigsten Jahrhundert (II. Bd. S. 244) und A. Fränkel in seiner speziellen

Pathologie und Therapie der Lungenkrankheiten (die genuine fibrinöse Pneumonie S. 241). v. Leyden mißt dem Diplokokkus (Fränkel-Weichselbaum) allein ätiologische Bedeutung für die kroupöse Pneumonie bei, geht aber auf die Eigenschaften des Friedländer'schen Bazillus nicht näher ein. A. Fränkel hebt den Diplokokkus von dem klinischen, sowie von dem bakteriologisch-anatomischen Standpunkt betrachtend als den alleinigen Erreger der kroupösen Pneumonie hervor. Ganz skeptisch stellt sich Fränkel gegen die primäre lobäre Pneumonie durch den Friedländer'schen Bazillus. Selbst eine wohl bekannte Beobachtung Weichselbaum's bei einem Pneumoniefalle, in welchem Pneumoniebazillen bereits am zweiten Krankheitstage als alleinige Mikroorganismen durch Züchtung nachgewiesen wurden, läßt Fränkel als beweiskräftig nicht ganz gelten. Er scheint das Vorhandensein der Bazillen in solchen Fällen, wie in wenigen von ihm selbst beobachteten Fällen, einer sekundären Ansiedelung in bereits erkranktem Gewebe zuzuschreiben. Freilich darf man nicht vergessen, daß die Diplokokken ihrer leichten Vergänglichkeit wegen in dem pneumonischen Gewebe in späteren Krankheitsstadien oft von anderen als Mischinfektion konkomitierenden oder sekundär angesiedelten Bakterien leicht überwuchert werden. Wir gestehen auch offen, daß in einigen von unseren Fällen vor der Untersuchung bereits über eine Woche die Pneumonie bestanden hatte (Fall I und II) und bei Fall III, IV, V, VII und VIII die Krankheitsdauer sogar unklar war. Der Fall VI kam jedoch am sechsten, Fall IX am fünften Krankheitstage zur Sektion, worauf ungesäumt Bakterienuntersuchungen gemacht wurden. Wir ziehen aber den Schluß, daß die Bazillen allein primäre lobäre Lungenentzündungen verursacht haben, nicht nur durch das ausschließliche Vorhandensein der Bazillen, sondern auch durch die in allen Fällen nachweisbaren charakteristischen pathologisch-anatomischen Veränderungen, die sich in vielen Punkten von denjenigen der Diplokokkenpneumonie unterscheiden. Es gelang uns ferner, mit aus dem Fall VIII gewonnenen Kulturen bei 3 Meerschweinchen durch Injektion in die Trachea und Lunge Pneumonien zu erzeugen.

In Hinsicht des anatomischen Verhaltens bezweifelt Fränkel auch die Angaben von Netter[1]) und Eppinger[2]), daß die

1) Netter, In C. Flügge's „Die Mikroorganismen" 3. Aufl. II. Bd. S. 344. von Kruse zitiert.

2) Eppinger, In Lubarsch-Ostertag's Ergebnissen der allgem. Pathologie und path. Anatomie 1898, Jahrg. III 2. Teil S. 53.

Bazillenpneumonie sich durch eine besondere viscide Beschaffenheit des Exsudates auszeichne. Auf einem Fall von Lobärpneumonie basierend, bei welchem Fränkel am achten Krankheitsheitstage eine Abart der Friedländer'schen Bazillen allein nachwies und die deutlich körnige Schnittfläche der derb infiltrierten Lunge, wie bei der gewöhnlichen Diplokokkenpneumonie fand, erklärt Fränkel Netter's und Eppinger's Angaben als kaum allgemeingültig. Doch stimmt das makroskopische Verhalten unserer Fälle mit den Angaben der letztgenannten Autoren im großen und ganzen überein. Es wäre aber nach unserer Ansicht nicht ganz richtig, wenn man bei der Bazillenpneumonie das Hauptgewicht nur auf die schleimige Beschaffenheit des Exsudates legte. Wie wir bereits erwähnt haben, treffen wir auch bei der Diplokokkenpneumonie in späteren Stadien oft ziemlich viscides Exsudat. Macht man die histologische Untersuchung, so werden die Unterschiede zwischen Bazillen- und Diplokokkenpneumonie viel sicherer und auffallender sein, als bei einer bloßen makroskopischen Besichtigung.

Literatur.

1. Klebs, Beiträge zur Kenntnis der pathogenen Schizomyzeten. IV. Abhandlung p. 107, V. Abhandlung p. 207, VI. Abhandlung p. 409 Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. IV.
2. Eberth, Zur Kenntnis der mykotischen Prozesse. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 28 p. 1.
3. Koch, Zur Untersuchung von pathogenen Mikroorganismen. Mitteilungen aus dem kaiserl. Gesundheitsamte 1881 Bd. I p. 1.
4. Friedländer, a) Die Mikrokokken der Pneumonie. Fortschritte d. Medizin 1883 Bd. I Nr. 22 p. 715. — b) Weitere Bemerkungen über Pneumonie-Mikrokokken. Fortschritte d. Medizin 1884 p. 333. — c) Untersuchungen über Lungenentzündung Berlin 1873.
5. Leyden, Über infektiöse Pneumonie. Verhandlungen des Vereins für innere Med. 1882 und Zeitschrift für klinische Medizin Bd. VI p. 267.
6. Günther, Verhandlungen des Vereins f. inn. Med. 1882.
7. A. Fränkel, a) Über die genuine Pneumonie. Verhandlungen d. III. Kongresses für innere Medizin 1884 p. 17. — b) Weitere Beiträge zur Lehre von den Mikrokokken der genuinen fibrinösen Pneumonie. Zeitschrift für klin. Med. 1886 Bd. XI p. 437.
8. Weichselbaum, Über die Ätiologie der akuten Lungen- und Rippenfellentzündungen. Medizinisches Jahrbuch der k. k. Gesellschaft Wien 1886 p. 483.
9. Wolf, W., Der Nachweis der Pneumoniebakterien im Sputum. Wiener med. Blätter 1887 Nr. 10—14.
10. Aufrecht, Die Lungenentzündungen. Spezielle Pathologie und Therapie von Nothnagel Bd. XIV 1. Hälfte.
11. Baumgarten, a) Lehrbuch der pathologischen Mykologie Bd. I p. 238. — b) Jahresbericht über die Fortschritte in der Lehre von den pathogenen Mikroorganismen Bd. I—XVI.
12. Ribbert, a) Einige histologische Befunde bei kroupöser Pneumonie. Bericht über die Verhandlungen der Naturforscher-Versammlung zu Nürnberg 1893. — b) Befunde an den Blutgefäßen bei kroupöser Pneumonie (in eben demselben

Bericht). — c) Zusätze zur Arbeit Bezzola's. Virchow's Archiv 1894 Bd. 134 p. 102. — d) Zur Anatomie der Lungenentzündung. Fortschritte der Medizin 1894 Bd. XII p. 371. — e) Lehrbuch der pathologischen Histologie 1901.

13. Kaufmann, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie 1903.
14. Ziegler, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie 1903.
15. Dreschfeld, Über Wanderpneumonie und ihre Beziehung zur epidemischen Pneumonie. Fortschritte der Medizin 1885 Nr. 12.
16. Chrostowki und Jakowski, Die epidemische kroupöse Pneumonie und die Resultate der bakteriologischen Untersuchungen bei einer Epidemie in Warschau. Gazeta Lekarska 1888. Referat in Baumgarten's Jahresbericht Bd. V 1889 p. 90.
17. Galvagni, Sulla pneumonite cruposa a focolai disseminati. Rivista clinica Archivio italiano di clinica medica 1890. Referat in Baumgarten's Jahresbericht 1890 Bd. VI p. 82.
18. Combac, Un caso di setticemia da bacillo del Friedländer in un neonato associato a sclerema. Sperimentale Nr. 2. Referat in Baumgarten's Jahresbericht 1896 Bd. XII p. 100.
19. Netter, Etude bactériologique de la bronchopneumonie chez l'adulte et l'enfant. Archives de méd. expér. et d'anat. path. 1892. Referat in Baumgarten's Jahresbericht 1892 p. 54.
20. Siredey, Pleurésie purulente due au bacille de Friedländer. Societé méd. des Hôpitaux. Séance du 12. Février. Ref. in Baumgarten's Jahresbericht 1897 Bd. XIII p. 108.
21. Smith, W. H., A case of lobular pneumonia due to the Bacillus mucosus, or the Bacillus of Friedländer. Journal of the Boston Soc. of med. Sciences vol. 2 p. 174.
22. Curry, Bacillus caps. (bacil. pn. of Friedländer) with especial reference to its Connection with acute lobar Pneumonia. Journal of experimental med. vol. 3 p. 179.
23. Banti, Sull' Etiologia della pneumonite acuta. Ref. im Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathol. Anatomie Bd. II p. 106.
24. Marchand, Über einen noch nicht näher bekannten Kapselbazillus, welcher in großer Menge in dem Exsudate einer pneumonischen Lunge gefunden wurde. Sitzungsberichte der Gesellschaft zur Beförderung der gesamten Naturwissenschaften zu Marburg 1893, 8. Juni.
25. Bezzola, Beiträge zur Histologie der fibrinösen Pneumonie. Virchow's Archiv 1894 Bd. 136.
26. Virchow, Über parenchymatöse Entzündung. Sein Archiv Bd. IV p. 262.
27. Cohn, Zur Histologie der indurierenden fibrinösen Pneumonie. Münchner med. Woch. Nr. 3 1893.
28. Hauser, a) Über die Entstehung des fibrinösen Exsudates bei der kroupösen Pneumonie. Beiträge von Ziegler Bd. XV S. 527 1894. — b) Bemerkung zu Aufrecht's Untersuchungen über die kroupöse Pneumonie, ibid. Bd. XXII 1897 S. 608.
29. Hansemann, Untersuchungen über die Entstehung des Lungenemphysems. Berliner med. Gesellschaft, Sitzung vom 26. April 1899. Referat im Zentralblatt f. allgem. Pathologie u. pathol. Anatomie Bd. XI 1900 S. 971.
30. Feuerstack, Über das Verhalten des Epithels der Lungenalveolen bei der fibrinösen Pneumonie. Dissertation Göttingen 1882.
31. Bayer, Ottmar, Das Epithel der Lungenalveolen und seine Bedeutung in der kroupösen Pneumonie. Wagner's Archiv der Heilkunde 1867 Bd. 8 S. 546.
32. Veraguth, Über Veränderungen des Lungenepithels bei künstlich hervorgebrachten pneumonischen Prozessen. Virchow's Archiv 1880 Bd. 82 p. 338.
33. Leichtenstern, a) Über asthenische Pneumonie. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge. Innere Medizin Nr. 28 p. 1870. — b) Über infektiöse Lungenentzündung und den heutigen Stand der Psittakosis-Frage. Bonn 1899.
34. Finkler, Die akuten Lungenentzündungen als Infektionskrankheiten. Wiesbaden 1891.
35. v. Mering, Lehrbuch der inneren Medizin (kroupöse Pneumonie von Müller beschrieben) 1901.

36. v. Jürgensen, Kruppöse Pneumonie, in v. Ziemssen's Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie Bd. V.
37. Ivan Honl, Spaltpilze bei Pneumonie. Ergebnisse der allgemeinen Ätiologie der Menschen und Tierkrankheiten von O. Lubarsch und R. Ostertag 1896 Bd I Abt. 1 p. 653.
38. Thost, Pneumoniekokken in der Nase. Deutsche med. Wochenschrift 1886 Nr. 10.
39. Berliner, Max, Über Ozaena u. ihre Behandlung und Prophilaxe. Deutsche medizinische Wochenschr. 1887 Nr. 51.
40. Weichselbaum, Über eine von Otitis media suppurativa ausgehende und durch den Bazillus pneumoniae (Friedländer's) bedingte Allgemeininfektion. Monatsschrift für Ohrenheilkunde 1883 Nr. 8 und 9.
41. Babes, Congrès de la tuberculose 1888, zitiert in Ergebnissen der allgemeinen Ätiologie der Menschen und Tierkrankheiten von O. Lubarsch und R. Ostertag. Jahrg. I Abt. 3 S. 551.
42. Mills, Méningite à pneumocoque s. Journal de médecine de Bruxelles 1892 Nr. 29. Referat im Zentralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde 1892 Bd. XII S. 440.
43. Honl, Durch den Friedländer'schen Pneumobazillus hervorgerufene Meningitiden. Ergebnisse der allgemeinen Ätiologie der Menschen- und Tierkrankheiten Bd. I Abt. 3 1896 p. 552.
44. Dmochowski, Beitrag zur Lehre über die pathogenen Eigenschaften des Friedländer'schen Pneumokokkus. Zentralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde 1894 Bd. XV Nr. 16.
45. Chiari, Über einen als Erreger einer Pyohämie beim Menschen gefundenen Kapselbazillus. Prager med. Wochenschrift 1895 Nr. 24—25.
46. Councilman, W. T., Mallory, F. B., Wright, J. H., Epidemic cerebrospinal meningitis. American Journ. of the Med. Sc. N. Ser. vol. 115, 1898 p. 252. Referat im Zentralblatt für Bakt. u. Parasitenk. Bd. XXVI p. 97.
47. Milan Sachs, Zur Kenntnis der durch den Pneumoniebazillus (Friedländer) verursachten Erkrankungen. Zeitschrift für Heilkunde Bd. XXIII 1902 X. Heft.
48. Jassniger, Diplobacillus pneumoniae Friedländer als Erreger einer Meningitis cerebrospinalis Orvosi hetilap. 1901 Nr. 16. Referat im Zentralbl. f. Bakteriologie und Parasitenkunde Bd. XXXI Referate S. 398.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel II.

Fig. 1—3 Zeichnungen von Prof. Marchand a. d. J. 1892 (s. Seite 42).

Fig. 1. Zwei Exsudatzellen, die eine mit großer Vakuole mit zahlreichen Bazillen. Zeiß $^1/_{12}$ Ok. 2.

Fig. 2. Zwei Exsudatzellen mit zahlreichen Vakuolen mit kurzen Bazillen, frisch, schwach mit Jod gefärbt; dazwischen einige zu Fäden ausgewachsene Bazillen. Zeiß, Apochromat 2 mm. Ok. 8.

Fig. 3. Eine Anzahl Zellen des frischen Abstriches in Kochsalzlösung, mit schwacher wässeriger Methylenblaulösung. a) Wenig veränderte Leukozyten. b) Große einkernige Zellen (Epithelzellen) mit zahlreichen Vakuolen und Bazillen. Zeiß, Apochromat 2 mm. Ok. 4.

Fig. 4. Teil eines Schnittes von Fall VII mit bazillenreichem Exsudat. Zeiß DD. Ok. 2.

Fig. 5. Ein Teil des Exsudates der Meningen von Fall V mit spärlichen Fibrinnetzen und zahlreichen Bazillen. a) Hirnsubstanz. b) Exsudat. c) Epizerebraler Raum. d) Gefäße. Zeiß DD. Ok. 2.

III.

Über multiple Arterienthrombose.

Von

Professor Dr. med. **Hermann Eichhorst**
in Zürich.

(Mit Tafel III.)

Vor kurzem wurde eine 41jährige Bauersfrau aus der Umgebung von Zürich auf die medizinische Klinik aufgenommen, welche fast 3 Wochen zuvor plötzlich an Brand des linken und bald darauf auch des rechten Beines erkrankt war. Besonders verändert erschien das linke Bein. In den Femoralarterien fühlte man weder rechts noch links einen Puls. Da die Kranke außerdem Zeichen einer Mitralstenose darbot, so nahm man als Ursache für die Beinveränderungen eine Embolie an, von der man es unentschieden lassen mußte, ob sie im untersten Bauchteil der Aorta oder in beiden Femoralarterien säße, oder ob sie vielleicht zuerst nur die linke Femoralarterie befallen gehabt hätte, um dann als fortgesetzte Thrombose unter Vermittlung der Bauchaorta auch noch die rechte Femoralarterie in Mitleidenschaft zu ziehen. Die Kranke lag knapp 4 Tage auf der Klinik, hatte in Ruhelage nur wenig Schmerzen und febrizitierte nur an 2 Tagen bis 37,8° C. Am Morgen des 2. Juli schrie die Kranke plötzlich um 6 Uhr über Schmerzen im Bauche auf; es traten einige krampfhafte Beugungen beider Oberschenkel auf; der Kopf sank nach hinten hinüber; es stellte sich Bewußtlosigkeit ein und nach einer halben Stunde war die Kranke verstorben.

Bei der Sektion fand man die Mitralklappe an ihrem freien Rande stark verdickt und spaltförmig verwachsen; ihre Sehnenfäden stark verkürzt und verdickt. Im linken Herzohr zwei rundliche Thromben mit glatter Oberfläche. In der Aorta abdominalis reichliche Thrombenmassen, die 12 cm über der Teilungsstelle beginnen und sich tief in die linke, weniger tief in die rechte Femoral-

arterie fortsetzen. Außerdem aber auch Verstopfungen durch Thromben in der Arteria messaraica superior, Arteria renalis sinistra, Arteria lienalis, Arteria pulmonalis dextra, Arteria thyreoidea inferior sinistra und Carotis sinistra. Der Tod war offenbar sehr schnell dem thrombotischen Verschluß der Mesenterialarterie gefolgt. Die Sektion wurde von meinem Kollegen, Herrn Professor Ernst, bereits in der vierten Stunde nach dem Ableben ausgeführt, aber dennoch hatten sich bereits am Darm emphysematöse Veränderungen auszubilden begonnen. Mit Ausnahme der Verstopfung der Femoralarterie hatten sich alle übrigen Arterienthrombosen ohne erkennbare Störungen vollzogen.

Bei der Seltenheit derartiger Vorkommnisse bedarf es wohl kaum einer besonderen Entschuldigung, wenn ich zunächst einen etwas ausführlicheren Auszug aus der Krankengeschichte folgen lasse.

Beobachtung 1.

Anamnese: Frau Saline W. aus V. bei Zürich, Bauersfrau, 41 Jahre alt, verlor ihren Vater an der Auszehrung und ihre Mutter an Altersschwäche. Eine Schwester starb an Influenza, ein Bruder am Schlage; drei andere Geschwister gingen in frühester Jugend an Krankheiten zugrunde, über die Patientin keine Angaben zu machen imstande ist; drei weitere Geschwister leben und sind gesund.

Patientin hat als Kind an Masern gelitten und war dann bis zum 36. Lebensjahr immer gesund. Ohne nachweisbare Ursache erkrankte sie dann an einem Anfall von Herzklopfen, der eine Viertelstunde anhielt und mit dem Gefühl von Enge in der Brust, mit Angst und Beklemmung und mit Ohrensausen verbunden war. Sie fühlte sich nun wieder 3 Stunden lang leidlich wohl, nur beim Treppensteigen machte sich noch öfters Herzklopfen bemerkbar. Im Herbst 1892 stellte sich dann aber wieder ein Herzklopfenanfall von längerer Dauer ein und seitdem machten sich recht häufig derartige Anfälle bemerkbar. Namentlich hatte die Kranke oft und anhaltend im Winter 1900 an Herzklopfen zu leiden, so daß sie zum ersten Male einen Arzt deswegen zu Rate zog, der ihr bald Linderung und dann auch vollkommene Heilung verschaffte.

Im Dezember 1902 traten wiederum Herzklopfenanfälle auf. Die Anfälle dauerten häufig länger als eine halbe Stunde und kehrten täglich wieder. Nach einigen Wochen freilich hörten die Beschwerden von selbst wieder auf.

Mitte April 1903 wurde die Kranke von Schmerzen zuerst im linken und dann im rechten Bein betroffen. Die Schmerzen saßen in der Tiefe und ließen sich nicht genau lokalisieren. Anfangs Mai waren die Beinschmerzen wieder verschwunden.

Am 10. Juni 1903 trat plötzlich, „schußartig“ von neuem ein sehr heftiger Schmerz im linken Bein ein und gleichzeitig war die Kranke nicht imstande das Bein zu bewegen, so daß sie das Bett aufsuchen mußte. Die Schmerzen steigerten sich am nächsten Tage beträchtlich;

auch war es der Kranken nicht möglich, das linke Bein zu beugen oder Bewegungen mit den Zehen oder dem linken Fuß auszuführen. Fuß und linker Unterschenkel sahen weiß aus, fühlten sich eiskalt an und hatten jegliches Gefühl verloren. Ein hinzugezogener Arzt verordnete Einreibungen mit einer Salbe, aber es trat keine Besserung im linken Bein ein. Am 20. Juni bemerkte die Kranke eine bläulich-schwärzliche Verfärbung am linken Fuß und am 20. Juni traten auch am linken Unterschenkel Schwellung und Rötung der Haut ein. Gleichzeitig stellten sich Schmerzen im rechten Bein ein und auch hier fühlten sich Fuß und Unterschenkel kalt an und sahen schneeweiß aus. Die Schmerzen haben sich von Tag zu Tag gesteigert. Patientin, die verheiratet und Mutter von 4 Kindern ist, ließ sich am 29. Juni in das Kantonspital auf die medizinische Klinik aufnehmen.

Status praesens 30. Juni 1903:

Mittelgroße Frau. Knochenbau zart. Muskulatur etwas welk. Nur geringes Fettpolster.

Wangen lebhaft gerötet und eingefallen. Patientin macht einen aufgeregten Eindruck.

Rumpfhaut fühlt sich nicht fieberhaft an; in der Achselhöhle beträgt die Temperatur 37,0° C. Radialpuls regelmäßig, klein, leicht unterdrückbar und beschleunigt; 128 Pulsschläge in 1 Minute. Atmung fast rein kostal und vermehrt; in der Minute 28 Atmungszüge. Keine subjektive oder objektive Atmungsnot.

Sensorium frei. Patientin klagt über anhaltende Schmerzen in beiden Beinen, namentlich linkerseits, die sich zeitweise in fast unerträglicher Weise steigern. Sie nimmt beständig Rückenlage ein und vermeidet Seitenlage, weil sich in dieser die Schmerzen in den Beinen steigerten.

Thorax lang und schmal, nirgends druckempfindlich. Die Untersuchung der Lungen ergibt nichts Auffälliges.

Spitzenstoß im fünften linken Interkostalraum etwa 1 cm außerhalb der linken Mammillarlinie sicht- und fühlbar; er ist leicht hebend. Kurz vor dem Spitzenstoß fühlt man bald deutlich, bald mehr verschwommen flüchtiges Katzenschnurren.

Die große Herzdämpfung beginnt am unteren Rande der dritten linken Rippe und endet unten am oberen Rande der sechsten linken Rippe. Nach rechts erreicht die Herzdämpfung knapp den rechten Sternalrand, während sie links außen am Orte des Spitzenstoßes endet.

Bei der Auskultation des Herzens vernimmt man an der Herzspitze neben den beiden Herztönen ein präsystolisches Geräusch, welches bald deutlich, bald weniger deutlich zu hören ist. Der diastolische Pulmonalton ist verstärkt. Die Töne über den übrigen Herzklappen rein und unverändert.

Über dem Manubrium sterni keine Dämpfung. Keine ungewöhnliche Füllung der Halsvenen. Keine Lymphdrüsenschwellung am Halse.

An den Baucheingeweiden keine Veränderung. Bauch von mittlerer Wölbung und nirgends druckempfindlich. Leber beginnt am oberen Rande der siebenten Rippe und schließt unten mit dem Brustkorbrande ab; sie ist respiratorisch um einen Interkostalraum verschieblich. Milz nicht palpabel; auch perkutorisch nicht vergrößert. Magen

erreicht mit seiner großen Kurvatur knapp den Nabel. Nieren- und Blasengegend auf Druck schmerzfrei und ohne Auffälligkeit.

Zunge feucht und weißlich belegt. Lippen etwas trocken. Kein Appetit. Durst nicht vermehrt. Kein Husten und Auswurf.

Patientin hat in den letzten 12 Stunden 600 ccm Harnes entleert. Der Harn ist stark saturiert, klar und eiweißfrei und besitzt ein spezifisches Gewicht von 1020.

Ein fester Stuhl von natürlichem Aussehen.

Kein Erbrechen. Kein Husten. Kein Auswurf.

Beide Beine in gestrekter und aneinander gezogener Haltung. Die Zehen am linken Fuß grünlich-schwärzlich verfärbt, an einzelnen Stellen aber hell zinnoberrot. Eine ähnliche mehr grünliche Verfärbung auf dem Fußrücken und den beiden unteren Dritteln des linken Unterschenkels. Außerdem findet sich auf dem Fußrücken und auf der Grenze vom unteren zum mittleren Drittel des Unterschenkels je eine länglich-runde Hautstelle, die einen Längsdurchmesser von annähernd 15 und einen Querdurchmesser von ungefähr 12 cm besitzt und lebhaft rot gefärbt, leicht nässend und von Epidermis zum Teil entblößt ist. An den Rändern dieser beiden Hautstellen erscheint die Epidermis gefaltet, ähnlich wie über einer geplatzten Epidermisblase. Im oberen Drittel des linken Unterschenkels und auf dem linken Oberschenkel sieht die Haut fast weiß aus, nur die Haut über der Kniescheibe zeigt sich zyanotisch marmoriert.

Beim Betasten fühlt sich die Haut über Zehen, Fuß und beiden unteren Dritteln des linken Unterschenkels eisigkalt an, erst in dem oberen Unterschenkeldrittel ist sie etwas wärmer. Die Wärme der Haut nimmt gegen den Oberschenkel mehr und mehr zu und erscheint auf dem letzteren selbst unverändert.

Die Kranke fühlt über dem linken Fuß und den unteren Zweidritteln des linken Unterschenkels weder Berührung mit dem Finger noch tiefste Nadelstiche. Im oberen Drittel kommt mehr und mehr zunehmende Empfindung und über dem Oberschenkel erweist sich die Hautempfindung kaum wesentlich herabgesetzt. Druck auf Wadenmuskulatur und Nervenstämme nicht empfindlich.

Die Kranke kann keine Bewegungen in den Zehen, im linken Fuße, Knie und Hüftgelenk ausführen, nur eine ganz schwache Ein- und Auswärtsrollung des ganzen linken Beines ist ihr mit großer Kraftanstrengung möglich.

Patellarreflex nur andeutungsweise vorhanden. Fußsohlenreflex läßt sich nicht hervorrufen.

Das rechte Bein, namentlich Unterschenkel, Fuß und Zehen sehen anämisch aus und auf dem Fußrücken macht sich ein leicht grünlich-schwarzer Farbenton bemerkbar, ebenso an den Zehen. Füße und Unterschenkel fühlen sich leichenkalt an, erst gegen die Kniescheibe hin stellt sich Hautwärme ein und am rechten Oberschenkel erscheint die Hautwärme unverändert. Die Kranke vermag die große rechte Zehe, wenn auch mit großer Anstrengung und langsam, dorsal- und volarwärts zu bewegen, hingegen sind Bewegungen in den anderen Zehen nur andeutungsweise vorhanden. Beugung im rechten Knie- und Hüftgelenk,

sowie Drehbewegungen des ganzen Beines sind zwar möglich, aber nur unter sichtlich großer Anstrengung und in beschränkter Weise.

Patientin ist auf Zehen und Füßen bis zu den Malleolen hin fast anästhetisch, dann nimmt die Hautempfindung mehr und mehr zu und erscheint über dem rechten Oberschenkel ganz unverändert.

Patellarsehnenreflex vorhanden, aber träge. Fußsohlenreflex läßt sich nicht hervorrufen.

Druck auf Muskulatur und Nervenstämme überall unempfindlich.

In beiden Femoralarterien kein Puls. Die linke Femoralarterie fühlt sich derb und fest an.

Ordo:

1. Tinctur. Valerianae aether.
Tinct. Strophanti aa 10,0.
MDS. 3 mal täglich 20 Tropfen.

2. Einhüllung beider Beine in Wundwatte, die in Sublimatlösung getaucht und dann fast ausgedrückt ist.

Krankheitsverlauf.

Am 1. Juli 1903 trat eine Veränderung im Zustande der Kranken nicht ein, nur kam es am Nachmittag zu geringem Erbrechen. Kein Fieber, aber andauernd beschleunigter Puls und vermehrte Atmung. Ein dünner Stuhl. Harn 600 ccm, rotgelb, klar, eiweißfrei; spezifisches Gewicht = 1012.

In der Nacht vom 1. zum 2. Juli hatte die Kranke gut geschlafen. Morgens um 6 Uhr schreit sie plötzlich über Schmerzen im Bauch auf; man sieht mehrfach unwillkürliche Zuckungen und Beugungen der Oberschenkel gegen den Bauch zu; die Kranke sieht blaß und entstellt aus, verliert nach wenigen Minuten das Bewußtsein und stirbt nach Ablauf einer halben Stunde.

Über Temperatur, Puls, Atmung, Harn und Stuhl berichtet nachfolgende Tabelle:

29. Juni 1903.	37,6	144	36		
	37,4	156	28	600 ccm Harnes, rot, spez. Gew. = 1020. Kein Eiweiß.	
30. Juni 1903.	37,2	128	28		
	37,0	132	28		
	37,5	140	32	600 ccm Harnes, rotgelb, spezifisch. Gew. = 1012. Kein Eiweiß.	1 fester Stuhl
1. Juli 1903.	36,4	120	28		
	36,8	125	32		
	36,9	136	36	900 ccm Harnes, rot, spez. Gew. = 1015. Kein Eiweiß.	1 dünner Stuhl
2. Juli 1903.	36,3	152	28		

Die Sektion wurde 3 Stunden nach eingetretenem Tode durch Herrn Professor Dr. Ernst ausgeführt und ergab folgendes:

Sehr stark aufgetriebenes Abdomen. Viele Striae auf den Bauchdecken. Keine Ödeme.

Linker Fuß und unteres Dritteil des linken Unterschenkels grünlich und schwärzlich verfärbt. Die Haut glatt und verstrichen. Die Epidermis stellenweise in Blasen und Fetzen abgehoben. Zehennägel bläulich durchscheinend.

Dünndarmschlingen stark mit Gas aufgetrieben und blutig verfärbt. Das Mesenterium von gleicher Farbe. Die Darmwand ist bereits im Bereiche des Jejunum mit Gasblasen durchsetzt. Auch längs der Blut- und Chylusgefäße zeigen sich zahlreiche Gasblasen.

Zwerchfellstand links an der siebenten Rippe, rechts im vierten Interkostalraum. Lungenränder frei beweglich. In der Pleurahöhle keine Flüssigkeit und keine Adhäsionen. Lungen nur schwach retrahiert.

Der Herzbeutel enthält einige wenige Kubikzentimeter grüngelber, klarer Flüssigkeit. Peri- und Epikard spiegelnd und unverändert.

Herz stark verbreitert, namentlich in seiner rechten Hälfte. Rechter Vorhof stark erweitert. Spitze vorwiegend vom linken Ventrikel gebildet. Viel flüssiges Blut im rechten Herz, aber daneben auch klumpige Kruormassen und Speckhautgerinnsel. Foramen ovale geschlossen. Klappen des rechten Herzens zart. Ziemlich stark ausgeprägte Musculi pectinati. Muskulatur des rechten Herzens hier und da mit Fett durchwachsen, so daß das Fett stellenweise fast bis zum Endokard vordringt.

Linker Vorhof enthält Speckhautgerinnsel. Der Durchgang durch das Ostium atrio-ventriculare sinistrum sehr eng; eine Andeutung von Spaltenform vorhanden. Der Zeigefinger dringt nur mit der Kuppe in das Mitralostium ein. Sehnenfäden der Mitralis stark verdickt, zu sehnigen Säulen verwachsen und verschmolzen, dabei sehr verkürzt. Der freie Klappenrand stark verdickt, von narbig-schwieliger Beschaffenheit, zum Teil miteinander verwachsen. Durch Neubildungs- und Schrumpfungsprozesse haben sich an ihm nischenförmige Vertiefungen gebildet, an denen kleine warzenartige Verdickungen von weicher Konsistenz sitzen.

Im linken Herzohr, dessen Wand 2 mm dick ist, sitzt ein Gerinnsel. Es ist knapp 1 cm lang und 0,5 cm breit, von länglich-ovaler Gestalt und teils blutiger, teils gelblich-grauer Farbe. Es ist zwischen den Trabekeln fixiert und wölbt sich in den Vorkammerraum mit einer leicht abgeplatteten Oberfläche hinein. Seine Oberfläche ist überall glatt und glänzend.

Der linke Ventrikel hypertrophisch und deutlich, wenn auch in geringerem Grade dilatiert. Wanddicke an der Spitze 9 und oben 13 mm. Papillarmuskeln verdickt.

Noduli Arantii der Aortenklappen verdickt, an einer Klappe auch die Schließungslinien. Keine Retraktion der Aortenklappen.

Herzfleisch des linken Ventrikels von gutem Aussehen; keine herdförmigen Veränderungen in ihm. Kranzarterien sklerotisch verändert.

Linke Lunge flaumig anzufühlen und anthrakotisch gefleckt. Sie zeigt 3 typische Lappen. Überall Luftgehalt. Bronchien weit; Bronchialschleimhaut blaß.

Rechte Lunge auch dreilappig, aber der Mittellappen klein. Am unteren scharfen Rande der Lunge ein keilförmiger Infarkt, dessen Höhe 4 und dessen Basis 3 cm erreicht. Der Infarkt von dunkelbraunroter Farbe und derber Beschaffenheit. In der zuführenden Arterie ein adhärentes braunrotes Gerinnsel. Im übrigen bietet die Lunge die gleiche Beschaffenheit wie die linke Lunge dar.

Die Arteria mesenteria superior wird in situ präpariert und zeigt sich mit grauroten, etwas derben, nicht adhärenten Gerinnselmassen prall gefüllt. Überall schon starkes Fäulnisemphysem des Darmes und Gefühl von Knistern. Eingeweide noch warm. Diffuse Rotfärbung des Darmes, die nach oben zunimmt, während sie sich gegen das Jejunum und die Ileokökalklappe hin mehr und mehr verliert. Zwischen Leber und Colon ascendens eine Eiterflocke.

Milzvenen mit flüssigem Blut gefüllt. In der Milzarterie frische, dunkelrote, obturierende Thromben. Milz groß, hart, mit deutlichen Trabekeln, ohne scharf abgrenzbare Infarkte, aber stellenweise diffuse infarziert. Milzmaße 11,5—7—7 cm.

Die Arteria renalis sinistra enthält einen obturierenden dunkelroten Thrombus. Linke Niere groß. Nierenkapsel löst sich leicht. Die Niere enthält eine Anzahl alter, käsig-gelber Infarkte und daneben auch frische Infarktherde, welche auf der Niereoberfläche ziemlich scharf abgesetzt sind und auf dem Nierendurchschnitt eine fleckige mattgraue Farbe zeigen, die wahrscheinlich auf Koagulationsnekrose zu beziehen ist; also frische Infarzierung ohne Hämorrhagien.

Rechte Niere kleiner als die linke und viel reicher an alten Infarkten mit zackig-buchtigen Rändern. Daneben kleinere frische Niereninfarkte. Nierenrinde durch Infarktbildungen streckenweise in ihrer ganzen Dicke destruiert.

Arteria hepatica frei von Thromben, ebenso Pfortader und untere Hohlvene in ihrem Stammteil. Dagegen sitzt an der Teilungsstelle der unteren Hohlvene ein mächtiges, derbes, adhärentes Gerinnsel.

Die Leber zeigt eine leichte, flache Schnürfurche. Leberoberfläche glatt und glänzend. Auf dem Leberdurchschnitt die azinöse Zeichnung deutlich. Im Bereich der Schnürfurche leichte Atrophie.

Gallenblase klein. Sie enthält dickflüssige, zähe, dunkelgrüne Galle und ist frei von Konkrementen.

Duodenum stark mit dünnen, gallig-gelben Massen erfüllt. Schleimhaut unverändert.

Magen wenig gefüllt. Schleimhaut blaßgrau und in Längsfalten zusammengezogen, in der Pars pylorica warzig-hypertrophisch.

Das Pankreas fühlt sich härtlich an, ist grobkörnig und sonst unverändert.

Im Dünn- und Dickdarm mäßige Mengen hellgelben Milchkotes. Schleimhaut gequollen, im Dünndarm hämorrhagisch infarziert und mit Luftblasen durchsetzt.

Harnblase stark mit klarem rotgelben Harn gefüllt und ohne Veränderungen.

Uterus leicht vergrößert und ziemlich hart. Die Ovarien enthalten mehrere bis erbsengroße Zysten und Corpora fibrosa.

Im Mastdarm dicker Schleim. In der Aorta abdominalis beginnt 7 cm über der Teilungsstelle der Bauchaorta ein mächtiges Gerinnsel, welches die Aorta prall ausfüllt. Es ist von grauroter Farbe, fast dickbreiiger Konsistenz und hängt mit der Innenwand der Aorta fest zusammen. Von der Aorta aus setzt es sich in die beiden Iliacae communes und dann in beide Femoralarterien fort, überall von gleicher Beschaffenheit und den Arterienraum vollkommen ausfüllend. Während in der rechten Femoralarterie der Thrombus nur zwei Finger breit unterhalb des Ligamentum Pourpartii hinabreicht, setzt er sich in der linken Femoralarterie bis zum Adduktorenschlitz fort.

In der Schilddrüse zahlreiche Kalloidknoten, zum Teil blutig infarziert. Arteria thyreoidea sinistr. mit Thromben ausgefüllt. In der linken Karotis an der Teilungsstellung ein großes, adhärentes, graurotes Gerinnsel, welches den Gefäßraum ausfüllt und sich in die Carotis externa und Carotis interna fortsetzt.

Schädel stark asymmetrisch, dolichocephal. Ziemlich tiefe Gefäßfurchen. Arteria fossae Sylvii frei von Gerinnselmassen.

Gehirn von guter Konsistenz, mäßigem Blutgehalt und frei von Herdveränderungen.

Anatomische Diagnose.

Endocarditis mitralis mit Retraktionen und Stenosenbildung und frischen Rezidiven. Thrombus im linken Herzohr. Multiple Embolien und Thrombosen in folgenden Arterien: lienalis, renalis sinistra, mesenteriaca superior, aorta abdominalis, iliaca communis beiderseits, beide Femorales, Carotis communis sinistra bis über die Teilungsstelle in die linke Carotis externa und Carotis interna, in der linken Thyreoidea superior, in der rechten Pulmonararterie, Thrombose in der unteren Hohlvene; keilförmige alte und frische Infarkte in beiden Nieren, in der Milz und im rechten Unterlappen der Lunge; Infarkt in dem größten Teil des Dünndarmes; linke Lunge dreilappig; Kolloidstruma; Hypertrophie des linken Ventrikels bei geringer Dilatation; bedeutende Dilatation und Fettdurchwachsung des rechten Ventrikels.

Die Sektion förderte eine Reihe von Überraschungen zutage. Von einem Verschluss so zahlreicher Gefäße durch Thromben hatte man während des Lebens keine Ahnung gehabt. Die größere Zahl dieser Gefäßverschlüsse hatte keine Störungen nach sich gezogen und konnte daher nicht einmal im Leben vermutet werden. Der vollkommene Verschluß der linken Nierenarterie beispielsweise hatte nicht die allermindesten Veränderungen des Harnes nach sich gezogen und sowohl Eiweiß- als auch Blutausscheidungen durch den Harn blieben bis zum Tode aus.

Der Tod war meines Erachtens durch den plötzlichen Verschluß der oberen Mesenterialarterie hervorgerufen worden und trat fast shockartig ein. Trotzdem von den ersten Erscheinungen des Mesen-

terialarterienverschlusses bis zum Eintritt des Todes nur eine halbe Stunde verging, und obschon die Sektion bereits in der vierten Stunde nach dem Tode ausgeführt wurde, hatte diese kurze Spanne Zeit dennoch genügt, eine ausgedehnte und hochgradige blutige Infarzierung der Wand des größten Teiles des Dünndarmes hervorzurufen nebst beginnender Peritonitis, und obwohl am Todestage eine kühle Lufttemperatur von nur 15° C. herrschte, hatte sich bereits Fäulnisemphysem der Darmwand ausgebildet.

Was mich bei dem Sektionsbefunde ganz besonders interessierte, war die Frage, als was waren die vielfachen arteriellen Gefäßverschlüsse aufzufassen? Handelte es sich da um Thromben oder um Emboli? also um an Ort und Stelle entstandene Trombosen oder um mit dem Blutstrom eingeschleppte Fibrinmassen? Daß die in der Lungenarterie und unteren Hohlvene befindlichen Gerinnungen Thrombosen sein mußten, das freilich konnte wohl keinem ernstlichen Zweifel unterliegen.

Würde man an dem noch immer oft zu hörenden Grundsatz festhalten, daß ein plötzliches Auftreten von Zeichen eines Gefäßverschlusses für dessen embolischen Ursprung spricht, dann freilich mußte man auch bei unserer Kranken an arterielle Emboli denken, denn soweit sich überhaupt die Gefäßverschlüsse im Leben bemerkbar gemacht hatten, waren sie urplötzlich eingetreten. Der Verschluß der Femoralarterien hatte einen plötzlichen Anfang genommen, und das gleiche gilt für die Mesenterialarterie.

Allein ich habe vor nicht langer Zeit Gelegenheit gehabt, in diesem Archiv darauf hinzuweisen, daß sich auch arterielle autochthone Thrombosen genau so wie Embolien urplötzlich durch Erscheinungen des Gefäßverschlusses und deren Folgen bemerkbar machen können.[1]) Es handelte sich dort um den plötzlichen Verschluß einer Arteria poplitea bei einem an Scharlach erkrankten Mädchen, hervorgerufen durch einen arteriellen autochthonen Thrombus und dieser wieder die Folge einer Endarteriitis proliferans, von der ich vermutete, sie sei infektiösen Ursprunges.

Von vornherein mußte die Annahme von vielfachen Embolien bei unserer Kranken in hohem Grade zum mindesten auffällig, ich möchte aber lieber sagen unwahrscheinlich sein. Zwar fand sich im Herzohr des linken Vorhofes ein rundlicher Thrombus, von welchen Embolien hätten ausgehen können, aber derselbe hatte

1) H. Eichhorst, Über Brand an Armen und Beinen nach Scharlach und anderen Infektionskrankheiten. Deutsches Arch. f. klin. Medizin Bd. 70 1902.

eine vollkommen glatte Oberfläche, so daß eine Abbröcklungsstelle an ihm nicht zu erkennen war, und außerdem machte er, was aus dem Sektionsbericht vielleicht nicht deutlich genug hervorgeht, einen weit jüngeren Eindruck als die arteriellen Thromben mit Ausnahme desjenigen in der oberen Mesenterialarterie.

Eine zweite Quelle für arterielle Embolien hätte die veränderte Mitralklappe abgeben können, allein die massenhaften und umfangreichen thrombotischen Arterienverstopfungen standen denn doch zu den mit unbewaffnetem Auge gerade wahrnehmbaren Wärzchen am freien Klappenrande in einem sehr bedenklichen Mißverhältnis, und man hätte kaum anders als zu der Annahme seine Zuflucht nehmen müssen, daß jeder Arterienverschluß nur embolischen Ursprunges sein kann, der sich neben einer frischen oder rekurrierenden Endokarditis, wie bei unserem Kranken, entwickelt. Davon kann doch aber nie und nimmer die Rede sein. Wenn für die nebenher bestehenden Thrombosen in der unteren Hohlvene und in der Pulmonalarterie andere als embolische Ursachen in Frage kommen, warum sollten nicht auch gleiche Bedingungen für die Aorta und ihre Verzweigungen Geltung haben?

Wodurch waren nun aber diese Bedingungen gegeben? Lag hier etwa eine Beobachtung vor, die einer alten, aber in der Neuzeit fast vergessenen Annahme zur Stütze hätte gereichen können, nach der es zur Thrombenbildung in Blutgefäßen kommt, wenn das Blut zu überreich an Fibrin ist oder eine krankhafte Neigung zu Gerinnungen besitzt, Dinge, welche ältere Ärzte als Hyperinose im ersteren und Inopekie (Vogel) im letzteren Falle bezeichnet haben? Ich weiß nicht, ob ich nicht diesem Gedankengang näher getreten wäre, wenn ich mich auf die Untersuchung der Leichenorgane mit unbewaffnetem Auge verlassen hätte. Glücklicherweise geschah dies aber nicht. Seit langer Zeit bin ich gewohnt, behufs Lösung gewisser wissenschaftlicher Fragen, auf deren Besprechung ich bei anderer Gelegenheit einzugehen gedenke, alle Beobachtungen von Gefäßverschluß möglichst genau mikroskopisch zu untersuchen. Diesem Umstande habe ich es zu verdanken, daß ich bei meiner Kranken auf ganz unvermutete Veränderungen stieß. Ich begnüge mich damit, diese an der Femoralarterie zu schildern.

Das Gefäßrohr war möglichst hoch am Oberschenkel uneröffnet herausgeschnitten und 24 Stunden lang in Formol aufbewahrt worden. Dann wurden von ihm mit einem Minot'schen Mikrotom Gefrierschnitte hergestellt und diese mit Boraxkarmin, Löffler'schem Methylenblau, Vesuvin, Alaunkarmin und zur Färbung der elasti-

schen Fasern und Kerne zuerst mit Boraxkarmin und dann mit Weigert's Fuchsinlösung gefärbt.

Dem unbewaffneten Auge hatte das Gefäßrohr, abgesehen von dem verschließenden Thrombus, keine Veränderungen dargeboten, um so stärker zeigten sich solche bei mikroskopischer Untersuchung.

Im Gebiete des Thrombus ließ vor allem die Adventitia eine sehr reichliche Durchsetzung mit Rundzellen erkennen. Diese waren namentlich in den inneren dichten Schichten der äußeren Gefäßhaut angehäuft und bildeten hier einen zusammenhängenden und rings um den Gefäßquerschnitt ohne Unterbrechung laufenden Ring, dessen Breite zwischen 20—160 μ wechselte. Schon bei schwacher Vergrößerung hob sich diese Veränderung scharf ab (vgl. Abbildung 1). Die einzelnen Rundzellen waren fast durchgängig mehrkernig und lagen so dicht nebeneinander, daß sie an das Aussehen und die Beschaffenheit eines Granulationsgewebes erinnerten und von einem Gewebe zwischen sich fast nichts wahrnehmen ließen.

Aber auch die äußeren lockeren und gewellten Schichten der Adventitia hatten nicht ihre gesunde Beschaffenheit bewahrt. Das maschige Bindegewebe erschien ungewöhnlich locker und gequollen und dabei außerordentlich reich an Zellen, die vielfach reihenartig dicht nebeneinander lagen (vgl. Fig. 2).

Bei Benutzung einer schwachen mikroskopischen Vergrößerung schien die Grenze zwischen dem vorhin beschriebenen Ring von Rundzellen und der Tunica muscularis des Gefäßrohres fast überall scharf ausgesprochen zu sein, immerhin ließ sich bei genauerem Zusehen erkennen, daß die Muskelschicht doch nicht unverändert geblieben war. Selbstverständlich ließen sich diese Dinge viel genauer bei Benutzung stärkerer Vergrößerungen verfolgen.

Da sah man dann, daß Fortsetzungen von Rundzellenmassen aus den inneren Schichten der Adventitia gewissermaßen keilförmig in die Tunica muscularis hineingedrungen waren, die sie stellenweise in einzelnen übereinandergeschichtete Lagen zerspalten hatten (vgl. Abbildung 2). Hier und da waren sogar einzelne länglich und keilartig gestaltete Rundzellenherde bis dicht unter die Intima der Gefäßwand vorgedrungen und bis zur unmittelbaren Berührung der Membrana elastica gelangt. An dieser selbst aber, sowie an dem Endothel des Gefäßrohres vermochte ich außer einer stellenweisen leichten Quellung keine Veränderungen wahrzunehmen.

Bakterien ließen sich weder auf Vesuvinpräparaten, noch

auf Schnitten nachweisen, welche mit Löffler'schem Methylenblau gefärbt waren.

Der dem Gefäßrohr anhaftende Thrombus bestand teils aus Inseln roter, teils aus unregelmäßig verteilten farblosen Blutkörperchen, enthielt hier vollkommen homogene, dort körnige Massen und erwies sich gleichfalls frei von Bakterien.

Es konnte keinem Zweifel unterliegen, daß hier im Gebiete des thrombotischen Arterienverschlusses eine schwere entzündliche Erkrankung des Gefäßrohres vorlag, die hauptsächlich die inneren Lagen der Adventitia eingenommen hatte und sich von hier in die Muskularis bis zur Gefäßintima vorgeschoben hatte.

Was hatte diese Entzündung hervorgerufen? Offenbar lagen dafür drei Möglichkeiten vor. Entweder handelte es sich um eine aus der Umgebung der Arterie auf ihre Wand fortgepflanzte Entzündung oder der Gefäßwand waren durch den Thrombus Entzündungserreger zugetragen worden, oder es hatte sich eine selbständige entzündliche Erkrankung der Gefäßwand entwickelt. Eine von der Umgebung der Arterie fortgeleitete Entzündung muß als in hohem Maße unwahrscheinlich bezeichnet werden. Schon klinisch schloßen die Folgen des Gefäßverschlusses mit der Kniescheibe von den Zehen an gerechnet ab und auch bei der Sektion ließen sich am Oberschenkel nicht die allermindesten entzündlichen Veränderungen in der Nähe der Femoralarterie oder sonst irgendwo wahrnehmen. Auch halte ich es nicht für sehr wahrscheinlich, daß Entzündungserreger auf die Arterienwand von dem Gefäßthrombus oder vor seiner Bildung von dem Blute aus in die Arterienwand hineingelangt waren. Es scheint mir dagegen der Umstand zu sprechen, daß die Gefäßintima anatomisch fast unversehrt erschien. Man sollte doch, meine ich, erwarten, daß unter solchen Verhältnissen zuerst und am lebhaftesten diejenige Arterienhaut erkrankt, die dem schädlichen Medium unmittelbar anzuliegen kommt, um so mehr, als es bekannt ist, daß die Gefäßintima zu entzündlichen Veränderungen in ausgesprochener Weise geneigt ist. Somit bliebe also nur der Schluß übrig, daß die nachgewiesene Entzündung der Adventitia und von hier aus der Muskularis durch eine unmittelbare Infektion der Gefäßwand zustande kam, die wohl durch nichts anderes als durch die Vasa vasorum vermittelt wurde. Ob dabei eine reine Toxinwirkung vorlag oder ob ursprünglich Bakterien in den Vasa vasorum vorhanden waren, die dann im Verlaufe der Krankheit zugrunde gingen, darüber läßt sich wohl nichts sicheres mehr feststellen.

Ich denke mir also den Hergang in folgender Weise: unsere Kranke litt schon seit langer Zeit an einer fibrösen Endokarditis der Mitralis, die zu einer Verengerung des Mitralostiums geführt hatte. Vor einigen Wochen trat dann ohne nachweisbare Ursache ein Rückfall der Endokarditis in der anatomischen Form einer frischen verrukösen Entzündung der Mitralklappe auf, nach unseren heutigen Anschauungen als Folge einer bakteriellen Infektion des Endokards. Von hier aus gelangten nun Bakterien oder deren Toxine mit dem Blutstrom in die Vasa vasorum der Arterien und Venen und erzeugten an einzelnen Gefäßen eine stellenweise von der Adventitia bis zur Gefäßintima sich erstreckende Entzündung, am stärksten in der Adventitia, demnächst in der Muskularis. Daß unter solchen Umständen auch die Intima in ihrer Tätigkeit leidet, kann kaum befremden und daher kein Wunder, daß sich im Bereiche der entzündeten Stellen der Gefäßwand Thromben abschieden und das Gefäßrohr verschlossen. Weshalb aber gerade nur einzelne Blutgefäße erkrankten und diese wieder nur an umschriebenen Stellen, das freilich entzieht sich der Kenntnis, und ich wage nicht einmal Vermutungen darüber aufzustellen.

Im Verein mit der früher von mir in diesem Archiv beschriebenen Thrombose der Femoralarterie nach Scharlach ergibt sich der Schluß, daß im Gefolge von Infektionskrankheiten Entzündungen der Intima oder auch solche der Adventitia und Media an Arterien auftreten und zu autochthoner Arterienthrombose führen können. Diese Arterienthrombose bringt genau so unvermutet und plötzlich Störungen des arteriellen Kreislaufes und deren Folgen zustande wie arterielle Embolien. Unter Umständen tritt diese Arterienentzündung und Thrombose in vielen arteriellen und venösen Gefäßen auf.

Beobachtungen ähnlich der im Vorhergehenden eingehender beschriebenen habe ich mehrfach gemacht. So behandelte ich im Jahre 1898 ein 15jähriges Dienstmädchen, welches mit septischen Erscheinungen ohne erkennbaren Grund erkrankt war. Die junge Kranke sah erdfahl aus, fieberte meist im hektischen Typus bis 40,1 ° C und bot außer einem blasenden systolischen Geräusch über allen Herzklappen und einer fühlbaren vergrößerten Milz keine Veränderungen dar. Aus dem Blute ließen sich in Züchtungsversuchen keine Bakterien gewinnen. Im weiteren Verlaufe der Krankheit entwickelten sich in der Netzhaut Blutungen und weiße Flecken. Längere Zeit fortgesetzte subkutane Einspritzungen von Antistreptokokkenserum ließen den Zustand unverändert. Unter

zunehmendem Kräfteverfall trat nach 12 Wochen der Tod ein. Etwa 4 Wochen vor dem Tode stellten sich heftige Bauchschmerzen ein, und man bekam rechts am Halse einen 5 cm langen härtlichen Strang zu fühlen. 8 Tage später entwickelte sich ein sehr ausgedehntes Netz stark geschlängelter und erweiterter Hautvenen auf Brust und Bauch. Wiederum 8 Tage später kommt es zur Entwicklung eines reichlich verzweigten Netzes erweiterter Hautgefäße über beiden Armen und nach 4 Tagen läßt sich die rechte äußere Jugularvene als ein harter Strang durch die Haut fühlen. Der Hämoglobingehalt des Blutes sinkt bis auf 25 %. Im Harn leichte Eiweißmengen und einzelne körnige Zylinder.

Was ergibt nun die Sektion? Mitralklappe an ihrem freien Rande leicht verdickt, aber sonst vollkommen glatt. Übrige Herzklappen zart und unverändert. Keine Thromben im Herzen. In der Vena jugularis dextra externa ausgedehnte Thrombose bis gegen den Unterkieferwinkel hin. Der Thrombus setzt sich noch in die Vena anonyma dextra und in den obersten Teil der oberen Hohlvene fort. Vollkommener Verschluß der linken Vena jugularis interna und der Vena axillaris durch adhärente, teilweise puriform erweichte Thromben. Ausgedehnte Thromben in den Hauptästen der Lungenarterie für den Ober- und Unterlappen der rechten Lunge. In dem Hauptstamm der Milzvenen ein vollkommen das Gefäß verschließender Thrombus, der sich auch in die nächsten Verzweigungen fortsetzt. Die Milz groß, von sehr weicher Beschaffenheit, aber sonst unverändert. Thromben in beiden Nierenarterien; auch in den Nierenvenen adhärente, derbe, graurote Gerinnsel. Dabei die Nieren selbst ohne sichtbare Veränderungen. Zahlreiche Thrombosen in den Mesenterialvenen, namentlich in denjenigen, welche zum Wurmfortsatz hinziehen. Der ganze Stamm der Pfortader mit adhärenten Thromben ausgefüllt, die eine hellgraue Farbe darbieten, zum Teil brüchige, teilweise aber breiartige Beschaffenheit besitzen und sich auch noch bis in die Verästlungen dritten Grades fortsetzen. In der Vena cava inferior in der Höhe der Einmündungsstellen der Lebervenen ein derber, gelbweißer Thrombus, welcher das Lumen des Gefäßes ganz ausfüllt und an den Einmündungsstellen der Lebervenen glatt endet. Ein zweiter Thrombus findet sich in der unteren Hohlvene in der Höhe der Einmündungsstelle der Nierenvenen. Der Thrombus ist von weißgrauer Farbe und befindet sich in Organisation. Er hat das Gefäßrohr zwar nicht vollkommen verschlossen, aber so bedeutend verengt, daß sich kaum ein mittelstarker Katheter hindurchführen

läßt. In beiden Venae iliacae adhärente Thromben, welche in die Venae femorales hinabreichen und oberhalb des Pouparti'schen Bandes endigen. Ein wenig unterhalb des Pouparti'schen Bandes beginnt dann aber von neuem eine Thrombose in beiden Femoralvenen, die sich bis über die obere Hälfte der Oberschenkel fortsetzt. Der früher erwähnte Thrombus der linken Nierenarterie setzt sich in die Bauchaorta fort, erreicht hier die Dicke eines mittleren Katheters und dringt linkerseits ohne Unterbrechung in die linke Arteria iliaca und in die linke Hypogastrica ein.

Zwischen der ersten und zweiten Beobachtung besteht eine unverkennbare Ähnlichkeit. Beide Male bekommt man es mit vielfachen Thromben in den verschiedensten Venen und Arterien zu tun, bei der ersten Kranken mit Bevorzugung der Arterien, bei der zweiten mit einer solchen der Venen. Bei beiden Kranken findet sich am Herzen keine Veränderung, welche darauf hindeutete, daß es sich wenigstens in den Arterien um Embolien gehandelt haben könnte. In beiden Beobachtungen bestanden Zeichen allgemeiner Sepsis, und beide Male sprach alles dafür, daß man es mit einer lokalen infektiösen, aber multiplen Erkrankung der Arterien und Venenwände zu tun gehabt habe, an die sich eine multiple Gefäßthrombose anschloß. Leider bin ich nicht imstande in der zweiten Beobachtung mit gleicher Sicherheit den Nachweis einer Erkrankung der Gefäßwände an den thrombosierten Stellen zu führen, wie in der ersten, weil ich damals noch nicht thrombosierte Gefäße mit der Sorgfalt zu untersuchen pflegte, wie dies später geschah.

Jedenfalls geht aus beiden Beobachtungen meines Erachtens hervor, daß allgemeine Infektionen zu lokalen Schädigungen der Gefäßwand führen, die wieder ihrerseits Thromben in den Arterien und Venen bedingen. Die Zahl der erkrankten Gefäße kann eine sehr bedeutende sein, so daß man sich fast wundern muß, daß trotzdem das Leben verhältnismäßig lange Zeit fortbestehen kann. Die von den thrombosierten Gefäßen mit Blut versorgten Eingeweide leiden unter Umständen überraschend wenig. Störungen eines solchen Gefäßverschlusses treten mitunter genau so plötzlich wie ein embolischer Gefäßverschluß ein und klinisch ist eine Unterscheidung kaum möglich. Bei jedem thrombotischen Gefäßverschluß ist eine genaue mikroskopische Untersuchung der Gefäßwand notwendig, denn nur diese entscheidet, ob autochthone Thrombose oder Embolie und bei Thrombose, ob eine Thrombose allein infolge von Endarteriitis oder von Entzündung der Adventitia und Media.

Bisher hat man in den Arterien das Vorkommen von Embolien als das Vorwiegende hingestellt, doch dürfte in Zukunft eine genaue Untersuchung der Verhältnisse in dem oben angedeuteten Sinne darin einen großen Wandel der Anschauungen schaffen und sich mancher Gefäßverschluß als autochthone Thrombose heraus stellen, den man bisher als eine Embolie gewohnheitsgemäß anzusehen geneigt war.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel III.

Abbildung 1. Querschnitt der Femoralarterie. Boraxkarminfärbung Zeiß' Apochromat Brennweite 16. Kompensationsokular 4. Vergrößerung 62 fach. 1. Adventitia. 2. Rundzellenherde. 3. Muskularis. 4. Intima. 5. Gefäßthrombus.

Abbildung 2. Querschnitt der Femoralarterie. Das gleiche Präparat wie in Abbildung 1. Zeiß' Apochromat Brennweite 4. Kompensationsokular 4. Vergrößerung 250 fach. 1. Adventitia. 2. Rundzellenherde. 3. Muskularis. 4. Tunica elastica. 5. Intima.

IV.

Über die differentielle Diagnose der gichtischen Tophi der Ohrmuschel.

Von

Wilhelm Ebstein in Göttingen.

(Mit 2 Abbildungen.)

Über die differentielle Diagnose der gichtischen Tophi der Ohrmuscheln ist mir wenig bekannt geworden. Sir Dyce Duckworth (Die Gicht. Deutsch von Dippe, Leipzig 1894) erwähnt die Möglichkeit der Verwechslung der Tophi der Ohrmuscheln mit Milien und kleinen Talgcysten (l. c. Seite 63). Man darf es als ein erfreuliches Zeichen betrachten, wenn ein klinischer Befund so sicher ist, daß er als eindeutig angesehen werden darf. Man kann sogar im allgemeinen sagen, daß man in der Regel die Diagnose eines Tophus arthriticus an der Ohrmuschel zu den Momentdiagnosen rechnet, man stellt dieselbe gemeinhin, ohne erst die Mithilfe des Mikroskops in Anspruch zu nehmen. Man verzichtet sogar meistenteils darauf, einen solchen Tophus anzustechen, um sich davon zu überzeugen, ob der Inhalt der kleinen Geschwulst auch den typischen Uratbrei enthält. Man wird sich nun fragen dürfen, unter welchen Umständen man sich zu der Diagnose eines solchen gichtischen Tophus der Ohrmuschel für berechtigt halten darf. Um darüber ins klare zu kommen, muß man sich die Beschreibungen ansehen, welche die einzelnen Autoren von diesen Bildungen gegeben haben. Bereits D. Ideler hat in dem 4. Stück des 6. Bandes von Hufeland's Neuem Journal der praktischen Arzneikunde, Seite 96 (Berlin 1801) auf das Vorkommen solcher Bildungen hingewiesen, indem er sagt: „Ich habe auch gesehen, daß sie (die Gichtknoten) die Hautdrüsen an der Nase, den Ohrläppchen, selbst die Augenliderdrüsen nicht verschonten. Ideler stellt sich vor, daß diese Knoten aus der mit der Phosphorsäure gebundenen Kalkerde beständen. Fauconneau-Dufresne hat in seiner im

Jahre 1824 erschienenen Inauguraldissertation (zitiert nach Cruveilhier's Atlas d'anatomie pathologique 4. livraison pg. 4) folgenden Befund am linken Ohre notiert: „A l'oreille gauche entre le derme et le cartilage, petits grumeaux, apparents à travers la peau". Scudamore ist in seinem Briefe an Chambers (London 1839 pg. 33) der Natur dieser Ohrtophi schon weit näher gekommen, indem er (zitiert nach Charcot, Oeuvres completes VII, Paris 1890 pg. 514) sagt, daß er tophusartige Konkretionen, welche sonst nirgends anders existierten, an den Ohrläppchen in der Form kleiner Punkte gesehen habe.

R. B. Todd hat auch in seinen Clinical Lectures on certain diseases of the urinary organs etc. (London 1857 S. 420) kleine aus harnsaurem Natron bestehende Ablagerungen „growing beneath the skin of the ear" beschrieben. Indes sind die Angaben über die Tophi an den Ohrmuscheln, welche A. B. Garrod in seinem Werke: „The Nature and treatment of gout" (2. edit., London 1863) macht, der Frage wesentlich näher getreten, indem er (l. c. pg. 63) eine genauere Beschreibung derselben gibt; er schickt voraus, daß er in den letzten Jahren viele solcher „spots", indes nur selten bei Frauen beobachtet habe. Garrod berichtet ferner, daß diese „spots" bisweilen einzeln, bisweilen zahlreich vorkommen, sie sind oft kleiner als ein Stecknadelknopf, bisweilen aber sind sie so groß oder noch etwas größer als eine kleine Erbse (splitpea). Sie haben das Aussehen von Perlen und liegen im allgemeinen an der Grenze des Helix. Bisweilen sind sie hart und kiesig, aber häufiger weich und wenn man sie punktiert, so liefern sie eine milchige Flüssigkeit. Eine weitere Untersuchung ergibt, daß sie, wenn sie hart werden, sich fest an den Ohrknorpel anlegen. Man sieht in ihrer Nachbarschaft oft erweiterte Blutgefäße, welche sich über dieselbe manchmal weiter hinauserstrecken. Garrod hat einen solchen Tophus abgebildet, welcher nicht nur der einzige an der betreffenden Ohrmuschel war, sondern es ließen sich bei diesem Individuum an der Körperoberfläche weitere uratische Tophi überhaupt nicht auffinden. — Im allgemeinen erscheint damit die Geschichte der gichtischen Tophi an den Ohrmuscheln erschöpft, wenigstens sind mir wesentlich neue Gesichtspunkte in dieser Beziehung nicht bekannt geworden. Man sieht sie ebenso wie die anderwärts lokalisierten Tophi arthritici als ein Privilegium der Gichtkranken an. Nachdem sie manchen Beobachtern noch weit häufiger als Garrod selbst begegnet zu sein scheinen. — Duckworth (l. c.) fand sie bei einem Drittel aller Gichtkranken (49 mal

unter 150 Fällen) haben sie auf diese Weise und weil sie besonders manchmal vor dem Auftreten typischer Gichtanfälle beobachtet worden sind, eine nicht zu unterschätzende diagnostische Bedeutung gewonnen.

Ich habe nun Gelegenheit gehabt im Laufe des letzten Jahres Veränderungen der Ohrmuscheln zu sehen, welche in ihrem äußeren Aussehen zunächst eine gewisse Ähnlichkeit mit gichtischen Tophis der Ohrmuscheln zu haben schienen. Man dürfte um so eher in Versuchung kommen, diese Prozesse an den Ohrmuscheln für Symptome wahrer Gicht zu halten, wofern sich erweisen läßt, daß die betreffenden Individuen wirklich an Arthritis uratica leiden. Bei genauerer Untersuchung gewahrte man indes, daß sich diese Ohrveränderungen durch folgende Eigenschaften von den gewöhnlichen uratischen Tophis der Ohrmuscheln unterschieden. Erstens saßen sie weder in der Cutis noch im Unterhautbindegewebe, sondern in dem Knorpelgewebe selbst und zweitens konnte man aus ihnen kein harnsäurehaltiges Material entfernen. Ich lasse nun die drei Beobachtungen, welche diese Befunde etwas genauer erläutern sollen, folgen:

1. Beobachtung. Karl D., 57 Jahre alt, war vom 10. Dezember 1903 bis 14. Januar 1904 in der medizinischen Klinik in Göttingen. Er ist ein Säufer und gibt zu täglich ca. ein halbes Liter Branntwein zu trinken. Geschlechtliche Ansteckung wird in Abrede gestellt. Er will früher stets gesund gewesen sein, insbesondere scheint er niemals einen akuten Gelenkrheumatismus gehabt zu haben. Das gegenwärtige Leiden des Patienten besteht in Schmerzen in den Gelenken. Das Leiden hat sich allmählich entwickelt und ist allmählich schlimmer geworden. Bei der Aufnahme in die Klinik fand sich ein Erguß nicht nur in dem linken Kniegelenk selbst sondern vornehmlich in dem präpatellaren Schleimbeutel. Der Umfang des linken Kniegelenkes betrug 37,5 cm gegen 34,5 cm des rechten Kniegelenkes. Am 19. Dezember wurde der genannte Schleimbeutel punktiert, wobei ca. 10 ccm einer klebrigen, weißlichen, leicht trüben Flüssigkeit entleert wurden. Harnsäure wurde in derselben nicht konstatiert. Am 31. Dezember 1903 und am 6. Januar 1904 wurde die Punktion wiederholt, durch welche beide Male ca. 12 ccm einer geradeso aussehenden und gleichfalls keine Harnsäure enthaltenden Flüssigkeit erhalten wurde. — Nur an der rechten Ohrmuschel, deren Bild nach einer photographischen Aufnahme in vergrößertem Maßstabe auf der Fig. 1 wiedergegeben worden ist, gewahrt man an dem Anthelix einige von ihrer Umgebung sich deutlich abhebende Erhabenheiten, welche durch ihre weißliche Farbe sich auszeichnen und halbkugelig ein wenig über die Oberfläche prominieren. Man sieht deren viele, die zu je zweien angeordnet übereinander stehend leicht zu erkennen sind. Die beiden höher gelegenen, etwas mehr voneinander getrennten, sind die größeren. Sie fühlen sich hart an und sind

durch eine schmale etwas erhabene Leiste von gleichfalls weißlicher Farbe miteinander verbunden. Die obere von diesen beiden Prominenzen hat einen Durchmesser von ungefähr 4 mm. Die beiden unteren, gleichfalls halbkugelig über die Oberfläche hervorgewölbten Erhabenheiten haben die Größe von etwa einem kleinen Schrotkorn. Sie sind gleichfalls hart. In ihrer Umgebung erscheint der Knorpel etwas rauh. Die Cutis und das

Fig. 1.

subkutane Gewebe sind an der Knotenbildung unbeteiligt. Bei der Inzision dieser Knötchen wird keine Flüssigkeit entleert. Es ergibt sich, daß diese Knötchen aus solidem Gewebe bestehen. Die Ohrmuschel erscheint im allgemeinen, ebenso wie besonders auch an der Stelle, wo sich diese Knötchen befinden, undurchlässig für Röntgenstrahlen. — Im übrigen lassen sich alte phthisische Prozesse in den obersten Partien der Lungen des Patienten konstatieren.

2. **Beobachtung.** Der Gerichtsassessor X. aus X., 32 Jahre alt, stellte sich mir am 2. November 1892 zum erstenmal vor. Er litt an hartnäckiger, mit gelegentlich starken Durchfällen abwechselnder Stuhlverstopfung. Nachdem die letztere als die Ursache der ersteren von mir erkannt worden war, behandelte ich den Patienten in der hiesigen

Privatklinik mit großen Ölklysmen nach den von mir angegebenen Grundsätzen.[1]) Der Erfolg war ein recht guter, jedoch wurde die Behandlung nicht bis zu Ende durchgeführt, weil Patient durch Amtsgeschäfte veranlaßt, vorzeitig die Anstalt verließ und aus demselben Grunde die Behandlung unter der Leitung seines Hausarztes nicht, wie er vorhatte, im eigenen Hause ordnungsmäßig fortsetzte. Ich habe den Patienten wiederholt nach längeren oder kürzeren Zwischenräumen hier wiedergesehen. Im Mai 1897 waren mir bereits Veränderungen beider Ohrmuscheln aufgefallen, welche in gewisser Beziehung an die durch gichtische Tophi bedingten erinnerten. Indes konnte ich typische Gichtherde nicht erkennen. Die kurze Zeit hinderte mich damals der Sache näher zu

Fig. 2.

treten. Es war mir dies erst nach Jahren möglich, als mich der Patient, der inzwischen als Landrichter an ein von Göttingen entfernteres Gericht gekommen war, am 13. August 1903 wieder konsultierte. Die Veränderungen der Ohren traten noch deutlicher hervor. Ich habe die rechte Ohrmuschel — die linke verhielt sich vollkommen gleich — photographieren lassen, wodurch eine weitläufige Beschreibung erspart wird (Fig. 2). Es sei hier nur bemerkt, daß sich an beiden Ohrmuscheln, deren Haut ziemlich gleichmäßig etwas zyanotisch gerötet war, sowohl am Helix und Anthelix als auch am Tragus und Antitragus eine Reihe von mit blasser Haut bedeckten, teils stecknadelkopfgroßen, teils auch größeren rundlichen Prominenzen fanden, welche eine oberflächliche Ähnlichkeit mit gichtischen Knoten hatten, wofür sie der Patient, welcher

1) Ebstein, Die chronische Stuhlverstopfung. Stuttgart 1903.

sich für die Gicht lebhaft interessierte, selbst hielt. Es bewog ihn dazu das Leiden seiner mich gleichzeitig konsultierenden Mutter, welche an einer chronisch rheumatischen (gichtischen) Entzündung einiger Gelenke (Finger und rechtes Knie) leidet. Beim Anstechen eines dieser kleinen Knoten, welcher mir besonders typisch erschien, entleerte sich lediglich ein Tröpfchen einer leicht blutig tingierten zähen Flüssigkeit, in welcher weder Uratnadeln noch sonst morphotische Elemente, abgesehen von einigen roten Blutkörperchen, sich fanden. Bei der Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen ergab sich, daß die Ohrmuscheln dieselben passieren ließen. Die Ohrmuscheln waren übrigens in toto ziemlich dürr und spröde, kaum biegsam, die Haut schien etwas weniger verschieblich, fester auf der Unterlage fixiert als gewöhnlich.

3. **Beobachtung.** Dieselbe betrifft einen an typischer uratischer Gicht leidenden Arzt Herrn Dr. med. X. aus L., welcher mich am 16. Januar 1904 wegen seines Leidens hier um Rat fragte. Der Patient, jetzt 40 Jahre alt, berichtet, daß er im Alter von 24 Jahren (1888) den ersten Gichtanfall überstand, welchem im Laufe der Jahre viele andere gefolgt sind. Ich gedenke in weitere Einzelheiten der Geschichte dieses Falles hier nicht einzutreten, wenngleich sie manches Interessante bietet. Es sei nur bemerkt, daß bei dem Kranken gichtische Tophi überall nicht verhanden sind. Bei der Untersuchung der rechten Ohrmuschel fiel mir auf — der Patient hatte darauf nicht geachtet —, daß sich in derselben einige etwa erbsengroße, von geröteter Haut überzogene, für Röntgenstrahlen nicht durchgängige Prominenzen von knorpeliger Konsistenz in dem Knorpel selbst fanden, während in der Tiefe der knorpellosen Hautfalte, welche das Ohrläppchen bildet, ein etwa hirsekorngroßes Knötchen von härtlicher Konsistenz, von der Umgebung sich scharf absetzend, gefühlt wurde. Jedenfalls handelte es sich bei den ersteren nicht um die gewöhnlichen in der Cutis oder in den subkutanen Gewebe gelegenen Tophi der Ohrmuschel.

Diese Beobachtungen, wenngleich spärlich an Zahl, ergeben immerhin einige Gesichtspunkte, welche mir Beachtung zu verdienen scheinen. Ich fasse dieselben folgendermaßen zusammen: Es kommen bei Rheumatikern, erblich gichtisch Belasteten und bei Individuen, welche an typischer uratischer Gicht leiden gelegentlich Knötchenbildungen an den Ohrmuscheln vor, welche den sonst an denselben bei der Gicht häufig vorkommenden gichtischen Veränderungen nicht entsprechen; denn dieselben sind nicht wie die gewöhnlichen typischen Tophi der Ohrmuscheln in der Haut selbst oder in dem Unterhautbindegewebe lokalisiert, sondern liegen im Ohrknorpel selbst. Diese Knötchen enthalten auch kein urathaltiges Material. Sie scheinen überhaupt im wesentlichen von fester Beschaffenheit zu sein und von der Konsistenz des Ohrknorpels nicht abzuweichen. In der zweiten Beobachtung freilich ließ sich ein Tröpfchen einer leicht blutig tingierten zähen Flüssigkeit entleeren durch den An-

stich eines Knötchen, indes kollabierte das Knötchen danach nicht. Jedoch darf man hier immerhin an die Anwesenheit einer kleinen Cyste denken. In der aus dem erwähnten Knötchen entleerten Flüssigkeit fanden sich keine Uratnadeln und, abgesehen von einer Reihe roter Blutkörperchen, überhaupt keine morphotischen Elemente.

Ich habe nicht nötig, an dieser Stelle die ganze Geschichte der Cysten in den Ohrmuscheln aufzurollen. Ich verweise auf die einschlägigen otiatrischen Arbeiten von Arthur Hartmann im XV. und XVIII. Bande der Zeitschrift für Ohrenheilkunde (Wiesbaden 1886 und 1888, Seite 156 bzw. 42), sowie auf die Arbeit von W. von Noorden im LXII. Bande der Deutschen Zeitschrift für Chirurgie. Was nun die Beschaffenheit solcher im Knorpel selbst nachzuweisender Knötchenbildungen anlangt, so erwähnt Rokitansky (Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 2. Band, 3. Auflage, Wien 1856, Seite 191), das zuweilen zu beobachtende Vorkommen von Wucherungen der Knorpelsubstanz und zwar in der Form knorriger und warzenartiger Exkreszenzen zumal an den Gelenkknorpeln, den Luftröhren- und Bronchialringen, wie Rokitansky meint, angeregt durch Hyperämie und Entzündungen benachbarter Gewebe. Solcher Veränderungen der Ohrknorpel wird bei dieser Gelegenheit nicht gedacht. Indes liegt es nahe, die von mir hier mitgeteilten Befunde in Parallele mit den Rokitanskyschen zu stellen, welche übrigens auch von Virchow (Die krankhaften Geschwülste, I. Band, Berlin 1863, Seite 438 u. folg.) ausführlicher besprochen worden sind. Ob und bzw. in welchem Verhältnis diese Knorpelveränderungen zu rheumatischen oder gichtischen Prozessen stehen, darüber läßt sich füglich jetzt kein Urteil abgeben und es wird aus ihrer Anwesenheit jedenfalls eine Diagnose, daß in diesem Falle eine uratische Gicht vorliege, nicht gemacht werden dürfen. Daß der Sitz dieser kleinen Knötchen im Knorpel selbst sei, zu ermitteln, wird auf keine Schwierigkeiten stoßen, wenn, wie es z. B. an der dem Kopf zugewandten Fläche der Ohrmuschel der Fall ist, deren Unterhautbindegewebe so locker der Unterlage aufliegt, daß die Haut sich nicht nur verschieben, sondern auch in kleinen Falten leicht aufheben läßt. Keinesfalls sollte man die Diagnose der gichtischen Natur von kleinen Geschwülstchen an der Ohrmuschel als gesichert ansehen, solange nicht der Nachweis geliefert ist, daß sie einen uratischen Inhalt haben.

V.

Aus der medizinischen Klinik zu Tübingen.

Die Zuckerbildung aus Glyzerin.

Von

Prof. Dr. H. Lüthje,

I. Assistenten der Klinik.

Im vorigen Bande dieses Archivs sind erneute Beweise für die Zuckerbildung aus Eiweiß, die Pflüger bestritten hatte, mitgeteilt worden.

Zur Frage der Zuckerbildung aus Fett resp. Glyzerin innerhalb des tierischen Organismus nimmt Pflüger in seiner großen Arbeit über das Glykogen ebenfalls Stellung: er bestreitet eine solche Art der Zuckerentstehung oder hält sie wenigstens für sehr unwahrscheinlich. In der Bekämpfung der Cremer'schen Behauptung, daß aus Glyzerin Zucker gebildet werden könne, meint Pflüger, daß „das Glyzerin durch Unterstützung der diuretischen Wirkung des Phlorizins die Zuckerausscheidung vermehren hilft".

Schon vor dem Erscheinen der Pflüger'schen Abhandlung hatte ich versucht[1]), den Einwand, daß die Glykosurie nach Glyzerindarreichung lediglich die Folge einer diuretischen Wirkung des Glyzerins sei, mit einiger Wahrscheinlichkeit zu entkräften: es war nämlich bei demselben Hunde, der nach Verabreichung von Glyzerin eine prompte Steigerung der Zuckerausscheidung zeigte, eine diuretisch wirkende subkutane Einspritzung von 2 proz. NaCl-Lösung hinsichtlich der Zuckerausscheidung ohne Erfolg geblieben.

Die Stellung der Kliniker zu der Frage der Zuckerbildung aus Fett war bis vor kurzem so, daß man — abgesehen von einzelnen Autoren — eine Zuckerbildung aus Fett leugnete. Man war zu

1) Lüthje, Zur Frage der Zuckerbildung im tierischen Organismus. Münchener med. Wochenschr. 1902 Nr. 39.

dieser Anschauung gekommen, weil die überwiegende Anzahl der Versuche mit Verabreichung von Neutralfetten einen erkennbaren Einfluß auf die Größe der Zuckerausscheidung nicht gehabt hatte, während doch die Verabreichung verschieden großer Eiweißmengen einen entscheidenden und proportionalen Einfluß auf die Größe der Zuckerausscheidung zeigte.

Nachdem dann Cremer bei phlorizinvergifteten Tieren nach Zufuhr von Glyzerin eine prompte Vermehrung der Zuckerausscheidung gefunden hatte, erfuhr die klinische Auffassung allmählich eine Wandlung. Ein Rätsel aber besteht immer noch: es ist nicht ohne weiteres einzusehen, warum nach Verabreichung von Neutralfetten, in denen doch die eine Komponente des Fetts, das Glyzerin, vorhanden ist, jede Vermehrung der Zuckerausscheidung ausbleibt. Das ist um so weniger zu verstehen, als wir doch jetzt eine Spaltung der Neutralfette im Darm in Glyzerin und fette Säuren mit Sicherheit annehmen müssen.

Trotzdem haben wir meines Erachtens noch keinen Anlaß allein auf Grund der Pflüger'schen Angaben sofort die Möglichkeit einer Zuckerbildung aus Fett als abgetan anzusehen.[1]) Denn die Einwände Pflüger's gegen die von Cremer entdeckte Zuckerbildung aus Glyzerin vermag ich auf Grund der jetzt mitzuteilenden Versuche nicht als stichhaltig anzuerkennen.

Versuch I. Männlicher Hund. Anfangsgewicht 13,5 Kilo. Am 5. August 1902 Exstirpation des Pankreas. Der Hund bekommt dauernd keine Nahrung. Die Ausscheidungsverhältnisse zeigt Tab. I.

Der Hund bekommt also am 19. Hungertage 50 ccm Glyzerin per os und ebenso wieder am 23. Hungertage (ich sehe dabei ab von dem 22. Tage, an welchem 100 ccm Öl per os gegeben wurden); beide Male erfolgte eine prompte Steigerung der Zuckerausscheidung, während die N-Ausscheidung unverändert bleibt. Die am 25./26. durch Kochsalzinfusion erzeugte Diurese bleibt ohne Einfluß auf die Zuckerausscheidung.

Versuch II. Männlicher Hund. Gewicht 13 Kilo. Am 20. August 1902 morgens wird das Pankreas exstirpiert. Bekommt keine Nahrung, nur Wasser nach Belieben. S. Tab. II.

1) Rumpf, Pflüger's Archiv Bd. 97, 1903 S. 98.

Tabelle I.

Datum August 1902	H_2O gesoffen	Urinverdünnung	D in %	D in g	N in g	Links-Drehung	Körpergew. in g	Acetessigsäure	Bemerkungen
5./6.	—	—	—	—	—	—	13540	0	Starke Reduktion.
6./7.	250	360/1000	1,74	17,40	9,576	0	13380	0	
7./8.	300	510/1000	1,01	10,10	7,78	0	12850	0	
8./9.	400	340/1000	0,81	8,10	6,10	0	12720	0	
9./10.	500	370/1000	0,63	6,30	5,26	0	12600	0	Etwas Kot gelassen.
10./11.	210	230/1000	0,24	2,40	3,86	0	12170	0	Spur Aceton.
11./12.	200	180/1000	0,25	2,50	3,70	0	12010	0	
12./13.	300	160/1000	0,18	1,80	3,75	0	11950	0	
13./14.	150	160/1000	0,07	0,70	3,58	0	11620	0	Kot gelassen.
14./15.	210	200/1000	0	0	3,86	0	11440	0	
15./16.	280	290/500	0	0	4,17	0	11230	0	Keine deutl. Drehung, jedoch Spur Gährung.
16./17.	310	210/500	0	0	3,16	0	11020	0	do. Kot gelassen.
17./18.	290	240/500	0	0	3,47	0	10910	0	Geringe Reduktion.
18./19.	220	230/500	0,09	0,45	3,84	0	10760	0	
19./20.	140	170/500	0,06	0,30	3,47	0	10650	0	
20./21.	180	200/500	0,24	1,20	3,28	0	10480	0	
21./22.	120	140/500	0,25	1,25	2,69	0	10310	0	
22./23.	150	135/500	0,18	0,90	2,77	0	10190	0	
23./24.	280 + 50 Glyz.	640/800	1,41	**11,28**	2,51	0	9720	0	das Glyzerin eingegossen.
24./25.	240	150/500	1,07	5,35	2,97	0	9670	0	
25./26.	1000	290/500	0,11	0,55	3,30	0	10950	0	700 ccm 2% NaCl-Lösung subkutan.
26./27.	**100 Öl** 100	610/800	0,08	**0,64**	2,59	0	10220	0	Öl per os.
27./28.	50 ccm **Glyzerin**	810/1000	1,14	**11,40**	2,18	0	9270	0	Glyzerin eingegossen.
28./29.	200	155/500	0,78	3,90	2,55	0	9190	0	

In der zweiten Hälfte des Glyzerintages starb der Hund plötzlich. Daraus erklärt sich die plötzliche Verminderung der N-Ausscheidung: es handelt sich eben nur um eine Teilportion des Tages. Um so beweisender ist die überaus starke Steigerung der Zuckerausscheidung.

Tabelle II.

Datum August 1902	N in g	D in g	D:N	Bemerkung
21./22.	12,66	35,40	2,8	
22./23.	13,33	36,20	2,7	
23./24.	12,94	36,70	2,8	
24./25.	12,99	37,72	2,8	
25./26.	6,99	45,72	6,6	An diesem Tage 50 ccm Glyzerin per os.

Versuch III. Mittelgroßer, gutgenährter Dachshund. Totalexstirpation des Pankreas am 15. April 1903. Ich teile die vollständige Tabelle des Versuchs, der 5 Wochen umfaßte, aus Gründen der Raumersparnis hier nicht mit. In den ersten 28 Tagen hungerte der Hund vollständig mit Ausnahme des 17. und 18. Tages, an denen er 75 resp. 15 g Nutrose bekam. Obwohl der Hund bereits zuckerfrei geworden war, trat an diesen beiden Nutrosetagen sofort wieder Zucker auf, und zwar 8,5 resp. 7,0 g. (Ich habe diesen Versuch in der Arbeit im vorigen Band nicht mehr mitgeteilt, weil es mir unnötig erschien.) Am 29. Hungertage bekam der Hund 40 g Olivenöl intraperitoneal, ohne darauf Zucker auszuscheiden. Dagegen erfolgte auf die Verabreichung von 20 ccm Glyzerin per os am 31. Hungertage eine Zuckerausscheidung von 6,2 g, am 33. Hungertage auf die Verabreichung von 40 ccm Glyzerin eine Zuckerausscheidung von 14,0 g. Am 35. Karenztage war der Harn sofort wieder zuckerfrei.

Versuch IV. Großer, magerer Schäferhund. Anfangsgewicht 15,200 g; hungert seit Donnerstag den 28. Januar 1904, wird am 30. Januar operiert (Totalexstirpation).[1]) Der Hund bekommt zunächst nichts zu fressen. Der Urin wurde nicht katheterisiert, da die Hündin bei Druck auf die Blase stets dieselbe entleerte, so daß annähernd genaue Tagesquanten erhalten wurden.

Die Ausscheidungsverhältnisse zeigt Tabelle III.

1) Durch Herrn Prof. Küttner.

Tabelle III.

Datum Febr. 1904	Nahrung	Urin u. Verdünnung	Zucker in g	Stickstoff in g	Acetessigsäure L.-Dreh. n. Vergärh.	Körpergew. in g	Bemerkungen
bis 1. II. abends	0	680/1000	16,00	20,16	0	0		Anfangsgew. 15,2 kg
bis 3. II. n. 5½ Uhr	0	460/1000	5,00	9,74	0	0		Aceton 0
bis 5. II. m. 11 Uhr	0	520/1000	1,50	7,39	0	0		Aceton 0
bis 6. II. n. 4 Uhr	0	420/600	0	3,14	0	0	14,500	
bis 7. II. n. 5 Uhr	100 g Nutrose + Wasser	1190/2000	24,00	14,56	0	0		
bis 8. II. n. 5½ Uhr	150 g Nutrose + Wasser	1450/2100	35,70	18,11	0	0		
bis 9. II. n. 5 Uhr	500 ccm Serum	150/500	3,50	4,40	0	0		Aceton 0 Serum III
bis 10. II. n. 5 Uhr	500 ccm Serum	300/700	0	5,10	0	0		Serum III
bis 11. II. n. 4½ Uhr	500 ccm Serum + **60 ccm Glyzerin**	1350/1500	**6,00**	5,30	0	0	13,000	Serum III
bis 12. II. n. 4½ Uhr	500 ccm Serum + **80 ccm Glyzerin**	1650/2000	**39,00**	6,60	0	0		Serum III
bis 13. II. n. 4½ Uhr	500 ccm Serum + **100 ccm Glyzerin**	2150/2300	**41,40**	6,00	0	0		Serum IV Kein Aceton
bis 14. II. n. 4½ Uhr	500 ccm Serum + **100 ccm Glyzerin**	2400/2500	**57,50**	6,73	0	0		Serum IV
bis 15. II. n. 4½ Uhr	850 ccm Serum + **170 ccm Glyzerin**	3750/3800	**89,30**	11,28	0	0		Serum VI
bis 16. II. n. 4½ Uhr	1000 ccm Serum + **250 ccm Glyzerin**	5180/5200	**114,40**	7,85	0	0	12,500	Serum VI
bis 17. II. n. 4½ Uhr	1000 ccm Serum + **300 ccm Glyzerin**	5890/5900	**141,60**	10,56	0	0		Serum VI Kein Aceton
bis 18. II. n. 4½ Uhr	1200 ccm Serum + **360 ccm Glyzerin**	6900	**158,70**	12,35	0	0		Serum VI
bis 19. II. n. 4½ Uhr	1000 ccm Serum + **320 ccm Glyzerin**	6050/6100	**134,20**	9,88	0	0		Kein Aceton
bis 20. II. n. 4½ Uhr	1200 ccm Serum + **270 ccm Glyzerin**	6300	**126,00**	9,89	0	0	12,300	
bis 21. II. n. 4½ Uhr	1200 ccm Serum + **240 ccm Glyzerin**	4920/5000	**125,00**	10,90	0	0		Kein Aceton
bis 22. II. n. 4½ Uhr	900 ccm Serum + **100 ccm Glyzerin**	4000	**70,00**	10,32	0	0		
bis 23. II. n. 4½ Uhr	1200 ccm Serum + **240 ccm Glyzerin**	5800	**104,40**	10,09	0	0		Kein Aceton
bis 24. II. n. 4½ Uhr	1200 ccm Serum + **240 ccm Glyzerin**	4760/4800	**115,20**	9,41	0	0	12,200	

Zu der Tabelle ist folgendes zu bemerken. Die Zuckerausscheidung ist während der ersten Karenztage nicht sehr erheblich und wird bereits am 7. Hungertage = 0.[1]) An den beiden folgenden Tagen erfolgte auf Zufuhr von Nutrose eine prompte, sehr erhebliche Zuckerausscheidung. Am 9. und 10. werden je 500 ccm körperchenfreies Rinderserum gegeben, die sehr gierig getrunken werden.

Vom 11. Februar ab werden mit dem Rinderserum täglich größere Mengen von Glyzerin gegeben (bis zu 360 g pro die!). Das Glyzerin wurde mit dem Serum gemischt sehr gern genommen, niemals zeigten sich irgendwelche schädliche Nebenwirkungen. Die Absicht war, diese Glyzerinfütterungen so lange fortzusetzen, bis eine Zuckerausscheidung erzielt war, die unmöglich durch Ausschwemmung erklärt werden konnte. Die Diurese stieg unter der Wirkung des Glyzerins außerordentlich. (Die täglichen Urinmengen betrugen zeitweise bis zur Hälfte des Körpergewichtes.)[2])

Die täglichen Zuckerausscheidungen sind, wie die Tabelle zeigt, sehr erhebliche; sie schwanken in ihrer Größe ganz deutlich mit der Größe der verabreichten Glyzerinmenge.

Insgesamt wurden bis zum 24. Februar 1904 1408,4 g Zucker ausgeschieden.

Der Hund wog im Anfang rund 15 Kilo, dem würden bei der Annahme eines präexistierenden Glykogengehaltes von 11 g pro Kilo Tier entsprechen 165 gr Glykogen = 183 g Zucker (rund), bei Annahme des maximalsten Glykogengehaltes von 40 g pro Kilo Tier 600 g Glykogen = 664 g Zucker (rund).

Im ersten Fall würden ungedeckt bleiben 1408—183 = 1225 g Zucker, im zweiten Fall 1408—664 = 744 g Zucker.

Als Zuckerbildner kommen in Betracht das verfütterte Eiweiß und das Glyzerin. (Die geringen Mengen des im Serum enthaltenen Zuckers spielen keine Rolle.) Der Hund hat während der ganzen Versuchszeit 209,8 g Stickstoff ausgeschieden. Nehme ich an, daß

1) Bei der Sektion des Hundes konnte keine Spur eines Pankreasrestes makroskopisch entdeckt werden. Erheblichere Verwachsungen waren nicht eingetreten, so daß die Verhältnisse sehr übersichtlich lagen. Die mikroskopische Untersuchung steht noch aus.

2) Inwieweit sich diese Verabreichung größerer Glyzerinmengen zu diuretischen Zwecken bei bestimmten Krankheitszuständen verwenden läßt, ist zurzeit Gegenstand der Prüfung auf unserer Klinik.

bei der Zersetzung des entsprechenden Eiweißes auf 1 g N 3 g Zucker kommen würden, so wären durch den Eiweißumsatz gedeckt: rund 630 g Zucker. Es würden dann immer noch ungedeckt bleiben und könnten nur aus dem Glyzerin entstanden sein 595 g Zucker (bei Annahme eines Glykogengehaltes von 11 g pro Kilo Tier) oder 114 g Zucker (bei Annahme eines präexistierenden Glykogengehaltes von 40 g pro Kilo Tier).

Also selbst bei den ungünstigsten Annahmen bleibt ein Zuckerrest, der nur aus Glyzerin gebildet sein kann. Daß diese ungünstigen Voraussetzungen bei diesem Hunde zutreffen, ist ganz unwahrscheinlich, denn

1. war der Hund zu Anfang des Versuches schlecht genährt; er wird also voraussichtlich nicht sehr viel Glykogen vorrätig gehabt haben.

2. Wird ja ein Teil des Zuckers selbst beim pankreaslosen Hund immer noch zersetzt, in Wirklichkeit wird also die Zuckerbildung noch größer gewesen sein. So sehen wir jedenfalls, daß an dem Tage vor der Glyzerindarreichung nach Verfütterung von 500 ccm Serum überhaupt kein Zucker ausgeschieden wird. Wir dürften also vielleicht den zur Ausscheidung gelangten Zucker ganz aus dem verfütterten Glyzerin herleiten.

Ich glaube, daß man auf Grund dieser Versuche an einer Zuckerbildung aus Glyzerin nicht mehr zweifeln darf.

Die N-Bestimmungen des verfütterten Serums füge ich bei:

Serum III = 1,109 % N
Serum IV = 1,148 % N
Serum VI = 1,105 % N.

Der Hund, der zu dem letzten Versuche diente, lebte noch eine Reihe von Tagen weiter. Es traten aber vom 25. Februar ab andere Versuchsbedingungen ein.

VI.

Aus der I. deutschen medizinischen Klinik in Prag
(Vorstand Hofr. Prof. Přibram).

Über Hypoleukozytose beim Abdominaltyphus und anderen Erkrankungen.

Von

Ludwig Kast und **Carl Gütig.**

(Mit 2 Kurven.)

Das Interesse der hämatologischen Arbeiten aus den letzten Jahren, die sich mit qualitativen und quantitativen Veränderungen der geformten Blutbestandteile befaßten, war hauptsächlich der Vermehrung der Leukozyten im kreisenden Blute, der Hyperleukozytose, gewidmet. Die Frage der Hyperleukozytose, die noch lange nicht nach allen Richtungen beantwortet ist, hat eine unabsehbare Literatur gezeitigt entsprechend der hohen Bedeutung, die ihr zweifellos zukommt in dem Prozesse, durch welchen sich der menschliche Organismus gegen geformte und ungeformte Gifte zu schützen sucht. In diesem Prozesse spielt aber auch die Hypoleukozytose ihre Rolle; in der Literatur dagegen erscheint sie nur nebenbei in Betracht gezogen, wie wir glauben mit Unrecht. Wenn auch die Hypoleukozytose keineswegs so bedeutungsvoll erscheint, als die ungleich häufigere Vermehrung der Leukozyten, so gebührt ihr doch mehr Interesse vom praktischen und theoretischen Standpunkt. Es soll an anderem Orte der Versuch unternommen werden, die Gesichtspunkte für den Zusammenhang der Leukopenie mit Immunisierungsvorgängen auseinanderzusetzen, die sich auf Grund experimenteller und pathologisch-anatomischer Ergebnisse gewinnen lassen. Im folgenden seien vorerst die Erfahrungen mitgeteilt, die wir am Krankenbette in bezug auf leukopenische Zustände gesammelt haben, dabei behalten wir die praktische Seite im Auge und berücksichtigen besonders die Frage nach der diagnostischen Verwertbarkeit der Leukopenie beim Abdominaltyphus. Erstens aus dem Grunde, weil uns ein außerordentlich reiches und mannigfaltiges Material von Abdominaltyphen zur Verfügung stand und

zweitens, weil der Typhus wohl die häufigste Erkrankung ist, die mit Hypoleukozytose einhergeht, und deren Diagnose am erfolgreichsten sich dieses Symptomes bedienen kann.

Die meisten fieberhaften Infektionskrankheiten gehen mit Vermehrung der Leukozyten einher. Nur wenige lassen eine solche vermissen und unter diesen am häufigsten der Abdominaltyphus. Es hat gute Weile gebraucht. ehe sich diese Erfahrung durchringen konnte, ihr stand die Behauptung Virchow's im Wege, daß bei allen Krankheiten, die mit Reizung drüsiger Elemente einhergehen, demnach auch beim Typhus die Leukozyten vermehrt seien. Viel wird auch auf Rechnung des Mißverständnisses mancher Autoren zu setzen sein, daß die Vermehrung der Leukozyten parallel den Schwankungen der Temperatur verlaufe.

Halla war der erste, welcher die Angaben Virchow's in Zweifel zog. Ihm schlossen sich Tumas, Hayem, von Limbeck und viele andere mit bestätigenden Beobachtungen an.[1]) Allerdings differieren die Angaben der einzelnen Autoren nach zwei Richtungen, das sind die Verläßlichkeit des Symptoms und die Alteration desselben bei Hinzutreten einer nichttyphösen Komplikation.

Unsere Untersuchungen hatten folgenden Weg genommen. Vorerst hatten wir einige Fälle von sicherem Typhus systematisch und durch längere Zeit hindurch hämatologisch untersucht, wir fanden nicht nur eine deutliche Verminderung der Leukozyten, sondern auch die relative Verschiebung der Leukozytenarten, wie sie in ausgezeichneter Weise von Türk und von Nägeli beschrieben worden sind, zwar nicht in allen Fällen ausgeprägt, aber doch in den Grundzügen meist deutlich erkennbar. Wir suchten dann an möglichst großem Materiale die diagnostische Verwertbarkeit der Leukozytenzählung zu prüfen und behielten drei Fragen besonders im Auge, die Frühdiagnose, den Einfluß nichttyphöser Komplikationen auf das Blutbild und die Differentialdiagnose. Im Sinne der ersteren trachteten wir unsere Fälle möglichst frühzeitig zu untersuchen. Es wurde gewöhnlich am Tage der Aufnahme oder an dem nächstfolgenden das Blut zum ersten Male entnommen.[2])

Bei dem Umstand, daß die Kranken, aus denen sich das

1) Genaue diesbezügliche Literaturangaben finden sich in diesem Archiv Bd. 67 Heft 3 u. 4.

2) Die Technik unserer Blutuntersuchungen ist die übliche, konform den Ausführungen Türks (Wiener klin. Wochenschr. 1902, 28 u. 29). Selbstverständlich achteten wir darauf, daß unsere Untersuchsresultate nicht durch medikamentöse oder anderweitige therapeutische Eingriffe getrübt wurden.

Spitalsmaterial zusammensetzt, doch wohl in der Regel erst dann ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen, wenn sie derselben dringend bedürfen, ist es begreiflich, daß im Spital selten Gelegenheit geboten ist, in den allerersten Tagen der Typhuserkrankung eine Blutuntersuchung vorzunehmen. Viel größer sind die Chancen hiefür in der Privatpraxis; es wäre sehr erwünscht. wenn von dieser Seite Erfahrungen nach der Richtung gesammelt würden.

Wir entnahmen Blut, zumal gegen Ende unserer Untersuchungsreihe allen Fällen, die einigermaßen bei der ersten allgemeinen Untersuchung typhusverdächtig erschienen. Für unseren speziellen Zweck kam uns der Umstand sehr zu statten, daß in den Monaten November Dezember 1902 ein außergewöhnlich starkes Aufflackern der in Prag permanenten Endemie auftrat und an manchen Tagen bis 10 Typhusfälle zur Aufnahme gelangten. Unter solchen Umständen richtet sich begreiflicherweise der Typhusverdacht auf mehr Aufnahmefälle als unter anderen Verhältnissen, eine Bedingung mehr, sich über den differentialdiagnostischen Wert einer Untersuchungsmethode orientieren zu können.

Das Alter der Patienten, die von uns untersucht wurden, schwankte zwischen 12 und 80 Jahren, die überwiegende Mehrzahl befand sich zwischen dem 19. und 24. Lebensjahr.

Unter 148 typhussuspekten Fällen erwiesen sich durch den weiteren Verlauf und positive Agglutinationsbefunde 103 als sichere Typhen, in weiteren 43 lagen, wie dies aus den klinischen Erscheinungen und fehlender Agglutination mit Bestimmtheit hervorging, andersartige Erkrankungen vor; in den übrig bleibenden 2 Fällen waren durch längere Zeit große diagnostische Schwierigkeiten vorhanden. Aus diesem Grunde sind sie weiter unten des genaueren geschildert. Mit Nachdruck heben wir hervor, daß als sichere Typhen an unserer Klinik seit längerer Zeit und so auch in unseren Fällen nur diejenigen Krankheitsfälle betrachtet wurden, deren Blutserum nicht allein Bakterien der Typhusgattung[1]) agglutiniert, sondern auch den von Zupnik und Posner ermittelten Typhuscharakter im Agglutinationsbefunde aufweisen; auf die Einzelheiten dieser Agglutinationsbefunde können wir an dieser Stelle nicht näher eingehen und verweisen aus diesem Grunde auf die diesbezügliche Publikation beider genannten Autoren. Von den 103 Typhen verliefen 21 letal[2]). 89 genasen, darunter 53 nach leichtem, 31 nach mehr weniger schwerem Verlauf.

1) cf. Zupnik, Prager med. Wochenschrift 1904 Nr. 13.

2) Die hohe Ziffer für die Mortalität erklärt sich aus dem Umstande, daß im Beginne unserer Untersuchungsreihe nur schwere Fälle hämatologisch untersucht wurden.

Die früheste Untersuchung konnten wir am 4. Tage nach dem ersten Auftreten der subjektiven Symptome vornehmen an 2 Fällen, am 5. Tage an einem Fall, zwischen 6.—10. Tage an 39 Fällen, 10.—20. Tage an 26 Fällen, 20.—30. Tage an 14 Fällen, bei den übrigen war keine verläßliche Angabe über Dauer der Erkrankung zu gewinnen.

Nachdem wir einige Erfahrung gesammelt hatten, schien es uns zweckmäßig, gewisse Zahlengrenzen anzunehmen, innerhalb welcher die Befunde für oder gegen Typhus zu deuten wären. Am besten hat sich uns folgende bewährt. Wir nannten Leukozytenzahlen unter 7000 ... hämatologisch positiv („häm. +“) im Sinne der Diagnose Typhus abdominalis. Leukozytenzahlen 7000—9000 hämatologisch zweifelhaft („häm. ?“), über 9000 hämatologisch negativ („häm. —“). Hierbei sei gleich ausdrücklich bemerkt, daß diese Zahlen nur bei mit Fieber einhergehenden Affektionen zur Anwendung gelangen können und daß fieberlose Erkrankungen nicht in diese Einteilung einbezogen werden dürfen.

Nach dieser Einteilung gruppiert sich unser Material in folgender Weise: Unter den 53 leicht verlaufenen Fällen waren

„häm. +“ 47
„häm. ?“ 4
„häm. —“ 2

Unter den 31 schweren Fällen waren

„häm. +“ 30
„häm. ?“ 1
„häm. —“ 0

Unter den 21 letal verlaufenen Fällen waren

„häm. +“ 20
„häm. ?“ 1
„häm. —“ 0

Das bezieht sich bei sämtlichen Fällen auf die erste Untersuchung des Blutes, die für die Frühdiagnose wichtigste. (So bot z. B. der tödlich verlaufene Fall, der bei der ersten Untersuchung „häm. ?“ war, bei den folgenden Untersuchungen Werte bis zu 1700 hinunter.) Es waren demnach unter 103 Fällen bei der ersten uns möglich gewesenen Untersuchung 97 Fälle „häm. +“, das sind 92,4%; 6 Fälle waren „häm. ?“, 2 waren „häm. —“. Bemerkt sei, daß hier keine Rücksicht darauf genommen ist, ob die Fälle kompliziert waren oder nicht.

Wir sprechen vorläufig nur von den absoluten Leukozyten-

zahlen; daß eine eingehendere Würdigung der Details der Leukozytengruppierung einen viel wertvolleren Beitrag zur Diagnose bieten kann, darüber weiter unten, ebenso über den Grund, daß wir 7000 als die obere Grenze des „häm. +"-Befundes gewählt haben.

Der zweite Punkt, dem unser besonderes Interesse galt, war der Einfluß nicht typhöser Komplikationen auf das Blutbild. Die in der Literatur niedergelegten Beobachtungen lassen keine einheitliche Auffassung zu. Die Angaben sind zu differierend. Hayem behauptet bei komplizierten Typhen, — er berichtet über Pneumonie, Enteritis, Angina, Bronchitis — sehr häufig deutliche Hyperleukozytosen gesehen zu haben. Tumas, Bieganski, Sadler fanden mitunter ansehnliche Hyperleukozytosen durch Komplikationen bedingt. Klein ist der Ansicht, daß jede Komplikation des Abdominaltyphus mit Vermehrung der neutrophilen Leukozyten einhergeht. Dies entspricht sicherlich nicht den Tatsachen. Grawitz betont das Auftreten von Hyperleukozytosen bei pneumonischen Infiltrationen, während Limbeck gerade bei dieser Art von Komplikation eine Vermehrung der Leukozyten oft vermißt. Kühn und Suckstorff schlossen sich mit ähnlichen Befunden an. Widemann gewann den Eindruck, daß die Neigung zur Leukopenie auch in manchen mit nicht typhösen Erkrankungen komplizierten Fällen fortbestehe; dagegen stieß er auf eine beträchtliche Hypoleukozytose (verbunden mit Lymphozytensturz) bei einer nach der Entfieberung dazugetretenen peripheren Neuritis. Kölner berichtet über komplizierte Fälle, die teils mit, teils ohne Vermehrung der Leukozyten einhergingen. Halla hat eine größere Zahl verschiedener Komplikationen ohne Vermehrung der Leukozyten verfolgen können.

Rieder beobachtete weitere Verminderung nach Dazutreten einer Komplikation. Cabot fand erhebliche Anstiege nach Komplikationen mit Perforationsperitonitis, Phlebitis, Otitis media, Glutäalabszeß. Nägeli führt eine Reihe von Fällen an, wo zugleich mit der Komplikation eine Vermehrung der Leukozyten eingetreten war, darunter Parotitis, hämorrhagische Nephritis und Gonorrhoe, Cystitis, Otitis, stärkerem Durchfall, andererseits blieb dieselbe aus bei Bronchitis, leichter Bronchopneumonie, Mammaabszeß, Venenthrombose, Osteomyelitis. Becker sah die Leukopenie bestehen bleiben trotz Hinzutreten einer tödlichen Nephritis.

Aporti und Radaeli fanden mitunter Vermehrung bei Komplikation, mitunter auch nicht. Curschmann ist der Ansicht, daß Komplikationen, die an sich Hyperleukozytose bedingen, eine

Vermehrung der Weißen bis zur normalen Zahl oder über dieselbe hinaus auch beim Typhus zur Folge haben. Aus Neußer's Klinik berichtet Blum über einen Fall mit lobulärer Pneumonie, der letal verlief und 12300 Weiße hatte. Houston sah bei einem sehr eingehend geschilderten Fall trotz Phlebitis und eines Abszesses die Leukozytenzahl nicht über 4900 steigen.

Es ist schwer, diese und andere in der Literatur angeführten Beobachtungen kritisch zu sichten. Die Angaben mancher Autoren sind zu allgemein gehalten, es wurde auch nicht immer berücksichtigt, ob die nötigen Garantien für das tatsächliche Bestehen eines Abdominaltyphus gegeben waren, abgesehen davon, daß manche Befunde älteren Datums mit Untersuchungsmethoden erhoben wurden, die einer strengen Kritik heute nicht mehr standhalten. Auch die uns wichtig erscheinende Angabe, in welchem Stadium des Typhus die Komplikation dazugetreten war, fehlt vielfach.

Da von kompetenten Autoren sowohl über Vermehrung der Leukozyten als auch über das Fehlen einer solchen berichtet wird, muß angenommen werden, daß das Verhalten des Blutbildes beim komplizierten Typhus ein wechselndes sein könnte. Inwieweit die diagnostische Brauchbarkeit der Leukozytenzahlen dadurch beeinträchtigt wird, muß weiteren Beobachtungen vorbehalten bleiben. Im folgenden ein Beitrag hierzu.

Unter unseren Fällen waren 40 kompliziert.

Dabei verstehen wir unter nichttyphösen Komplikationen einerseits physiologische Zustände: Gravidität und Status post partum, andererseits exsudative und Eiterungsprozesse, bei denen mit aller Wahrscheinlichkeit andere Mikroorganismen im Spiele sind als der Eberth-Gaffky'sche Bazillus. Wenigstens wurden bei allen unserer Fälle, bei denen eine bakteriologische Untersuchung des Eiters möglich war, von Herrn Assistenten Dr. Zupnik stets nur Staphylococcus pyog. aur. gefunden.

Unter unseren 40 Fällen waren 25 bereits zur Zeit, als die erste Blutuntersuchung möglich war, kompliziert, davon verliefen 6 letal. Von den 25 Fällen waren

20 „häm. +“
3 „häm. ?“
2 „häm. —“,

d. h. in 80% derjenigen Fälle, die von allem Anfang an eine nichttyphöse Komplikation aufwiesen, blieben die Leukozytenzahlen unter 7000. In folgender Tabelle sind die erwähnten Fälle mit ihren Details zusammengestellt.

Die in den Tabellen mit einem Kreuze bezeichneten Fälle gelangten

zur Sektion. Bei diesen Fällen, wo wir dank der Liebenswürdigkeit des Herrn Hofrat Prof. Dr. Chiari Einsicht ins Sektionsprotokoll nehmen konnten haben wir an Stelle der klinischen Diagnose stets die pathologisch-anatomische angeführt.

Tabelle I.

„häm. +“

		Dauer der Erkrankung	Absolute Leukozytenzahl	davon Lymphozyten	Azidophile	Jodreaktion	Art der Komplikation
30 jähr.	Mann	9 Tage	5700	3000	0	?	Pneumonia, Bronchitis diffusa.
26 „	„	9 „	6200	2800	0	0	Pneumonia lob. dextr.
23 „	Weib †	25 „	4200	1700	spärlich		T. a. in stadio necros. (Tumor lienis acutus. Degeneratio parenchymatosa). Pneumonia lob. dextr. Decubitus multiplex.
20 „	„ †	8 „	5800	1800			T. a. in stadio ulcer. Bronchitis suppurativa. Pneumonia lob. inf. utriusque. Endometritis ichorosa. Salpingitis supp. bil. Decubitus
34 „	Mann †	21 „	5000	2500		?	T. a. in stadio ulcerationis. Peritonitis ichorosa diffusa e perforatione ulc. Pneum. lob. inf. bil.
29 „	„ †	8 „	3200	800			T. a. in stadio. necr. (Tumor l. ac. Degen. parench.) Pneumonia lobul. lobi inf. sin.
18 „	Weib	14 „	2300	1000			Chlorosis, Bronchitis diffusa.
22 „	„	17 „	1800	600	0	0	Anaemia sec. gravis.
23 „	Mann	13 „	3200	1000	0	+	Icterus gravis, Acne vulg.
19 „	Weib	14 „	6300	2400			Vaginitis, Oophoritis, Urethritis. Bronchitis diffusa.
33 „	Mann	8 „	2900	1400	0	0	Urethritis acuta. Malaria peracta.
19 „	Weib	9 „	5500	2500	äußerst spärlich		Status post partum ante hebd IV.
18 „	„	17 „	6000	2000	0	0	Status post partum ante hebd IV.
19 „	„ †	14 „	2800	1600			T. a. in stadio infiltr. (Tumor lienis acutus. Degeneratio parenchymatosa) Marciditas uteri. Status post partum ante hebd IV.
19 „	„	19 „	5600	1200			Status post partum ante hebd IV.
20 „	„ †	17 „	3300	1200			T. a. in studio necr. (Tumor lienis acutus. Degeneratio parenchymatosa.) Pneumonia lob. dextri. Status post partum ante hebd IV.

		Dauer der Erkrankung	Absolute Leukozytenzahl	davon Lymphozyten	Azidophile	Jodreaktion	Art der Komplikation
26 jähr.	Weib	9 Tage	3200	1300	spärlich	0	Graviditas mensis VI. Angina, Urethritis, Ulcera molia, Bronchitis diffusa.
26 „	„ †	10 „	4300	800			T. a. in stadio necr. (Tumor l. ac. Degener. parenchymatosa) Enterorrhagiae subsequente anaemia univers. eximia. Morb. Brigthi acutus. Endocard. chron. Herpes labial. et genital.
28 „	„	11 „	1950	400	0	0	Periostitis (Abscessus).
20 „	„	9 „	4500	2000	0	0	Periostitis (Abscessus).
19 „	„ †	15 „	1700	600	0	0	T. a. in stadio ulcer. (Tumor lienis ac. Degener. parench.) Ulcera lab. min.
				„häm. ?“			
38 jähr.	Weib	16.	8900	1800	0		Graviditas mens. IX
26 jähr.	Weib	18.	8200	800	spärlich		Graviditas mens. VI
18 jähr.	Mann	10.	8800	2800	0		Pneumonie
				„häm. —“			

Die beiden hierher gehörigen Fälle wollen wir näher ausführen.

Fall I. A. K., 34jähriger Mann, erkrankte eine Woche vor Spitalseintritt mit Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Schüttelfrost, zahlreichen Diarrhöen. Die Fieberbewegungen während des Spitalsaufenthaltes sind aus Kurve 1 ersichtlich.

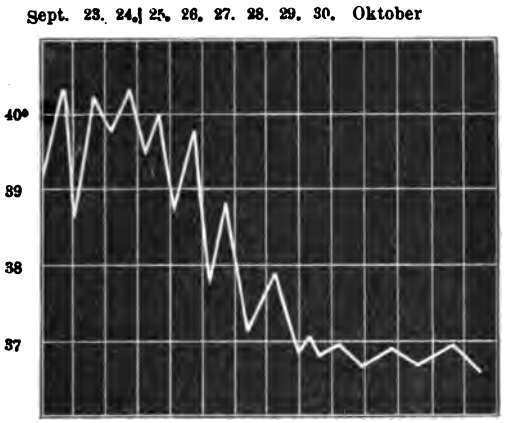
Über den Lungen diffuse ausgedehnte Rasselgeräusche, am Abdomen ein roseola-verdächtiges Exanthem. Milz perkussorisch vergrößert. Diazzo I. und II. positiv, $E = 0$, $Z = 0$. Die wiederholt vorgenommene hämatologische Untersuchung ergab stets Hyperleukozytosen von 10000 bis 12000 Leukozyten, bei denen die Vermehrung auf die neutrophilen polymorphkernigen zurückzuführen war. Eosinophile äußerst spärlich. Lymphozyten, Erythozyten normal. Jodreaktion[1]) negativ.

Die von Dr. Zupnik vorgenommene bakteriologische Untersuchung wies folgendes Resultat auf: Das Blutserum agglutiniert in der Verdünnung 1:40 weder Typhus noch die beiden Paratyphusarten. Weder im Blute noch im Stuhl und Harn konnten trotz der genauesten wiederholten Untersuchungen Typhusbazillen nachgewiesen werden. Aus diesem Grunde

1) Wir haben an einem großen Teile unserer Fälle auch die Jodreaktion der Leukozyten geprüft, ohne aber bestimmte Anhaltspunkte für die Verwertung dieser Reaktion gewonnen zu haben.

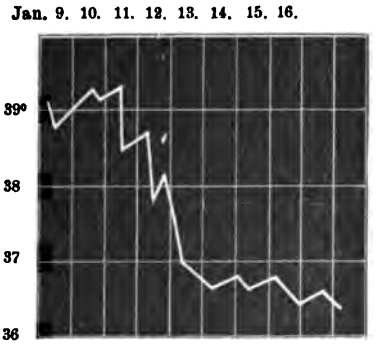
wurde trotz der großen Ähnlichkeit im klinischen Bilde mit Abdominaltyphus diese Erkrankung ausgeschlossen.

Kurve 1.



Fall II. A. S., 28jähriges Weib. Seit 14 Tagen leidet Patientin an Kopf-, Brustschmerzen und starkem Fieber. Die Temperaturbewegungen während des Spitalaufenthaltes aus Kurve 2 ersichtlich.

Kurve 2.



Lunge frei, Milz perkussorisch vergrößert nachweisbar, keine Roseola. Eiweiß schwache Trübung, Zucker 0.

Unter dem rechten Rippenbogen eine der vergrößerten Gallenblase entsprechende Anschwellung tastbar. Die einzigen subjektiven Beschwerden der Patientin beziehen sich derzeit auf Schmerzen in der Gegend dieser Anschwellung. 12 000—15 000 Leukozyten, Vermehrung der Neutrophilen. Das Blutserum agglutiniert in der Verdünnung 1 : 40 Typhusbazillen. Auf Grund genauerer Agglutinationsbefunde wurde die Diagnose „abortiver Typhus“ gestellt. Wir stellen uns diesen Fall so vor, daß unmittelbar nach Ablauf eines Typhus eine mit Fieber einhergehende Komplikation (Cholecystitis) ein Fortdauern der typhosen Erkrankung vortäuschte. Zugunsten dieser Annahme spricht die fast kritische Entfieberung und die hohe Leukozytenzahl.

In den folgenden Fällen war es uns möglich in der Zeit vor und nach dazu getretenen Komplikationen das Blut zu untersuchen.

Tabelle II.

	Dauer der Erkrankung	Absolute Leukozytenzahl	davon Lymphozyten	Azidophile	Jodreaktion	Art der Komplikation	Tag des Hinzutretens derselben	Absolute Leukozytenzahl	davon Lymphozyten	Azidophile	Jodreaktion
26 jähr. Weib	7 Tage	5100	2800	0	0	Pneumonia	15	5200	1800	0	?
28 „ „	16 „	5400	2500	äußerst spärlich	0	Decubitus gangraen.	20	6500	2900		
39 „ „	16 „	2500	1300	0	0	Pneumonia Pleuritis	35	3500	1000	0	0
16 „ „	15 „	3000	1800	0		Decubitus mult. gangraen. Cystitis	39	6200	2200	0	
20 „ Mann †	15 „	5200	1500	0	+	Pneumonia Abscessus	19	3900	900	0	+
12 „ Weib †	8 „	1600	600	0	0	T. a. in stadio ulcerationis (Tumor lienis ac. Degeneratio parenchymatosa) Haemorrh. mult. pelv. renum et vesicae. Pneumonia lob. inf. sin.	13	1900	600	0	
28 „ „	7 „	2400	1800		0	Thyreoiditis Peritonitis diff.	18	5100	1200		
65 „ Mann	11 „	3200	1900	0		Pneumonia	24	1900	650	0	

Einige Fälle wurden scheinbar zweifelhaft, blieben aber tatsächlich positiv, da das Ansteigen der absoluten Leukozytenzahl auf die Lymphozyten zurückzuführen war.

	Dauer der Erkrankung	Absolute Leukozytenzahl	davon Lymphozyten	Azidophile	Jodreaktion	Art der Komplikation	Tag des Hinzutretens desselben	Absolute Leukozytenzahl	davon Lymphozyten	Azidophile	Jodreaktion
15jähr. Weib †	10 Tage	4300	1900	äußerst spärlich		T. a. (sine localisatione) (Tumor. lienis ac. et infarctus anaem. lienis. Bronchitis catarrh. Pneumonia lob. bil. Pustulae cutis trunci.	21	8400	6800	—	0
18 „ Mann	19 „	5600	1200	0	0	Parotitis	29	7500	4200	0	0
18 „ Weib	21 „	5900	1900			Parotitis	30	8800	4000	0	0

Diese Fälle sollen nur als Paradigmata für viele andere dienen, die wir in späteren Stadien des Typhus untersuchten und bei denen wir ähnliche Verhältnisse vorfanden.

Durch Zunahme der multinukleären Neutrophilen wurden negativ:

	Dauer der Erkrankung	Absolute Leukozytenzahl	davon Lymphozyten	Azidophile	Jodreaktion	Art der Komplikation	Tag des Hinzutretens derselben	Absolute Leukozytenzahl	davon Lymphozyten	Azidophile	Jodreaktion
26jähr. Mann	10Tage	3900	1800	0		Abszeß in der Bauchwand	45	10000	3900		
28 „ „	8 „	2900	1400	0		Großer periurethraler Abszeß	41	14000	1900		
30 „ „	10 „	2700	900	0		Parotitis	46	12000	2000	0	0
27 „ Weib	10 „	4300	600		0	Schwere Darmblutung	19	9000	3300		
18 „ „	16 „	3000	800			„	23	9000	2200		
30 „ „						Zahlreiche schwere Damblutungen	19	29000	2000		

Das Resultat unserer Beobachtungen bei komplizierten Typhen läßt sich in folgendem zusammenfassen: Trotz Vorhandensein beziehungsweise Dazutreten von schwerer Bronchitis, lobärer und

lobulärer Pneumonie, mehr weniger schweren Dekubituseiterungen, schwerem Ikterus, ulceröser Kolpitis, Oophoritis, Urethritis gonorrhoica, Angina follicularis, Periostitis, multiplen Abszessen, Cystitis, Strumitis, Status graviditatis, Status post partum fanden wir Leukozytenzahlen unter 7000. Dagegen sahen wir Hyperleukozytose nach Hinzutreten eines Abszesses in den Bauchdecken, eines großen periurethralen Abszesses und einer Parotitis und das in der Zeit zwischen 41.—46. Krankheitstage der einzelnen Fälle, wo die Patienten schon ganz oder nahezu völlig entfiebert waren. In 3 Fällen von Darmblutungen sahen wir Vermehrung der Leukozyten, einmal bis auf 29000. Schließlich fanden wir bei komplizierten Typhen ebenso wie bei unkomplizierten das Ansteigen der absoluten Leukozytenzahlen gegen Ende des Typhus bedingt durch starke Vermehrung der Lymphozyten beziehungsweise bedingt durch diese und gesteigert durch eine Vermehrung der Neutrophilen, letztere als Folge einer Komplikation. Wir haben den Eindruck gewonnen, daß Komplikationen beim Abdominaltyphus in der Regel eine Vermehrung der Neutrophilen zur Folge haben, daß aber dieselbe für gewöhnlich eine unverhältnismäßig geringe bleibt. Ins praktische übersetzt: Die Verwertung der Leukozytenzählung für die Diagnose wurde durch nichttyphöse Komplikationen in der weitaus größeren Mehrzahl unserer Fälle, namentlich wenn in den ersten Stadien der Erkrankung die Blutuntersuchung möglich war, nicht alteriert. Wir zögern diesen Satz zu verallgemeinern, weil gegenteilige Beobachtungen von verläßlichen Seiten vorliegen und auch wir in wenigen Fällen die Leukopenie vermißten, doch scheint es, als wären die Fälle die seltenen, in denen eine Komplikation die Leukozyten so hoch hinauf treibt, daß von einer Hyperleukozytose gesprochen werden kann. Auf den schon von v. Limbeck betonten Umstand, daß leichter gegen Ende des Typhus Vermehrung der Weißen hervorgerufen würde, wollen wir hier besonders hinweisen. Das ist von großem theoretischen Interesse, weniger aber von praktischem, weil um diese Zeit in der Regel die Diagnose Typhus schon gestellt oder abgelehnt sein wird.

Eine gesonderte Stellung muß den Fällen mit Darmblutungen zugesprochen werden; posthämorrhagische Hyperleukozytosen sind in Bezug auf die provozierenden Faktoren anders aufzufassen als die den entzündlichen, exsudativen Prozessen folgenden „banalen Hyperleukozytosen", das gilt im allgemeinen und auch für die

Blutungen beim Abdominaltyphus. Nach Darmblutungen werden in der Regel — mitunter sehr hohe — Hyperleukozytosen beobachtet, wir halten deshalb eine Leukozytenzählung für die Diagnose des Typhus unbrauchbar, wenn kurz vorher eine stärkere Blutung vorausgegangen war.

Wir wollen hier noch auf die niedrigen Zahlen hinweisen bei Fällen, die letal verliefen, wobei ein- und mehrkernige an der Verminderung partizipierten. Prognostisch läßt sich dieses Symptom nur sehr vorsichtig verwerten, da auch bei tiefen Leukozytenzahlen Fälle zur Genesung kamen, allerdings gewöhnlich nach schwerem Verlauf; dagegen hat es den Anschein, als ob höhere Werte der Weißen, durch längere Zeit konstant beobachtet, eine günstige Prognose zuließen. Lymphozytensturz glauben wir als ein ominöses Symptom ansprechen zu dürfen, auch den Umstand, daß Komplikationen, die gegen Ende des Typhus dazutreten, die Leukopenie noch tiefer herabdrücken.

Eine prämortale Hyperleukozytose wie sie von Pée und Litten angegeben ist, konnten wir nicht konstatieren. Wir haben daraufhin 10 Fälle untersucht (2, 5, 6, 8, 9 Stunden ante mortem). Nur einmal fand sich eine leichte Erhebung der Leukozyten, sonst blieben sie auf dem leukopenischen Niveau oder sanken noch tiefer.

II.

Wir haben bisher zu zeigen versucht, daß geringe absolute Leukozytenwerte wesentlich zum Krankheitsbild des komplizierten wie unkomplizierten Abdominaltyphus gehören, wir haben ferner eine Einteilung in positiv, fraglich, und negativ zu deutende Leukozytenwerte vorgeschlagen. Dabei hatten wir die für die Frühdiagnose wichtige erste Blutuntersuchung im Auge, sie gewährt uns einen wertvollen Beitrag zur Orientierung. Leukozytenzahlen über 9000 sprechen umsomehr gegen die Diagnose Typhus, je höher sie sind, je weniger Anhaltspunkte gegeben sind für das gleichzeitige Bestehen eines Typhus und einer nichttyphösen Komplikation und in je früherem Stadium der Befund erhoben wird. Leukozyten über 12000 zu Beginn der in Frage stehenden Erkrankung lassen u. E. den Abdominaltyphus mit größter Wahrscheinlichkeit ausschließen. Leukozytenwerte unter 7000 sprechen für Typhus und dies umsomehr, je tiefer sie sind. Am wertvollsten sind natürlich Leukopenien unter 5000

solche kommen recht häufig vor, doch glauben wir die obere Grenze höher ansetzen zu können und zwar aus dem Grunde, weil die meisten fieberhaften Erkrankungen, die eventuell dem Typhus gegenüber in Frage kommen mit mehr weniger ausgesprochener Hyperleukozytose verlaufen. Nun sind die absoluten Zahlen nur der Rahmen des Blutbildes, dessen Einzelheiten die Verwertung des Befundes nach der einen oder anderen Richtung alterieren können. Naegeli und Türk haben sehr eingehend die Details der Blutbilder in den einzelnen Stadien des Typhus und für die einzelnen Leukozytenarten geschildert. Die fortschreitende Tendenz der Neutrophilen zur Abnahme, das Verschwinden der Azidophilen, die leichte Abnahme der Lymphozyten, dann der im III. Stadium beginnende Anstieg der Lymphozyten, und das weitere Sinken der Neutrophilen bis zur Kreuzung der Kurven, das Wiedererscheinen der Azidophilen und stetige Steigen der Lymphozyten, und schließlich die Vermehrung der Azidophilen und Lymphozyten über die normale Zahl, der Wiederanstieg der Neutrophilen — wenn diese Phasen der Blutveränderung auch nicht immer exakt in Erscheinung treten, die Tendenzen fehlen fast nie. Diese Sammlung von Einzelsymptomen ermöglicht es, besonders wenn einige fortlaufende Untersuchungen vorliegen, auch dort noch höchst wertvolle Beiträge für die Diagnose zu gewinnen, wo die absolute Zahl der Leukozyten im Zweifel läßt. Wir versagen es uns auf die Einzelheiten einzugehen, wir bestätigen im allgemeinen die Beobachtungen Naegeli's und verweisen auf dessen Ausführungen. Nur einige Punkte wollen wir herausgreifen, weil sie für unsere Angaben von Belang sind.

Die Behauptung Naegeli's, daß im allerersten Beginn des Typhus wahrscheinlich mäßige Hyperleukozytose bestehe, halten wir für noch nicht genügend erwiesen. Wir sahen am 4. und 5. Krankheitstag ausgesprochene Hypoleukozytose..

Übrigens ist das von wenig Belang, denn ehe die Störungen im allgemeinen Befinden einige Intensität erlangen, sind für gewöhnlich auch einige Tage bereits vergangen.

Die im späteren Verlauf des Typhus auftretende Vermehrung der Lymphozyten bedingt eine absolute Leukozytenzahl, die nach unserer Einteilung nicht mehr als „häm. +“ zu bezeichnen wäre. Es ist demnach dieser Umstand in Rücksicht zu ziehen, wenn die erste Blutuntersuchung nach dem II. Stadium des Abdominaltyphus vorgenommen wird. (Siehe Tabelle I.)

Nichttyphöse Komplikationen bewirken in der Regel eine Ver-

mehrung der neutrophilen Leukozyten, nach unseren Erfahrungen zu schließen, bleibt diese Vermehrung eine geringgradige und verwischt für gewöhnlich die Leukopenie nicht. In den Fällen von kompliziertem Typhus, wo die Leukozytenzahlen „häm. ?“ oder „häm. —“ sind, kann die detaillierte Untersuchung dahin aufklären, daß eine mäßige Leukopenie besteht, zu der eine geringgradige Vermehrung der Neutrophilen hinzugetreten ist und umgekehrt, wenn bei einem komplizierten typhusverdächtigen Fall Werte über 7000 gefunden werden, so kann das noch immer für Typhus sprechen, wenn z. B. eine starke Lymphozytenvermehrung bereits vorhanden ist, der noch eine mäßige Vermehrung der Neutrophilen superponiert erscheint. Andererseits kann die eingehendere Blutuntersuchung, wie wir später zeigen, auch bei tiefen Zahlen Anhaltspunkte gegen Typhus ergeben, z. B. bei Sepsis, bei Malaria, Recurrens. Kurz, eine rationelle hämatologische Untersuchung, die nur bei voller Würdigung aller übrigen Untersuchungsresultate verwertet werden soll, bietet Gesichtspunkte, wie sie die einfache Bestimmung der absoluten Leukozytenzahl selbstverständlich nicht bieten kann. Allerdings gewinnt die Blutuntersuchung in ihrer Verwertbarkeit, wenn sie von größerer hämatologischer Erfahrung gestützt wird; diese vorausgesetzt, behaupten wir, daß die hämatologische Untersuchung die seltenen Ausnahmefälle abgerechnet, immer einen Anhaltspunkt für oder gegen Typhus ergibt, für die Frühdiagnose zumindest so verläßlich wie jedes andere Typhussymptom. Mehr als ein Symptom kann der Blutbefund auch nicht sein. Wir müssen es aber als ungerecht bezeichnen, wenn diesem Symptom gar keine oder nur nebenbei eine Würdigung zugesprochen wird, aus dem Grunde, weil der Blutbefund unter gewissen — unseres Erachtens seltenen Umständen — für die Diagnose nicht verwertbar wird. Mit dieser Argumentation könnte man jedes beliebige Symptom abtun. Als ein Symptom darf der Blutbefund auch nicht aus dem Zusammenhang mit dem klinischen Symptomenkomplex gerissen werden, ein Standpunkt, den schon Naegeli präzisiert hat. Wir gehen noch weiter und behaupten, daß eine Krankengeschichte über einen zweifelhaften Typhusfall nicht als klinisch vollständig gelten kann, wenn sie nicht auch die Angabe über den Blutbefund enthält. Wir sehen uns zu dieser Behauptung unter anderem auch dadurch veranlaßt, daß in letzter Zeit von englischen und anderen Autoren sehr breitspurige Auseinandersetzungen geliefert wurden über die Schwierigkeit der Typhus-

diagnose in manchen Fällen, ohne den Blutbefund auch nur zu erwähnen. Welchen Wert dieses Symptom unter den übrigen Typhussymptomen besitzt, haben wir aus äußeren Gründen an unserem Material nicht näher verfolgt. Kühn und Suckstorff haben an einem größeren Material die verschiedenen diagnostischen Hilfsmittel für den Abdominaltyphus geprüft und stellen folgende Reihenfolge auf:

Widal	95 %
Hypoleukozytose	90 %
Milztumor	86,6 %
Diazo	75—85 %
Roseola	69 %

und in bezug auf die Brauchbarkeit der einzelnen für die Frühdiagnose:

Hypoleukozytose
Widal
Roseola, Diazo-, Milztumor.

Die letzten drei sollen ziemlich gleichwertig sein.

Kühn fand in 92 % Hypoleukozytose und sieht in ihr ein Symptom, das alle übrigen Typhussymptome inklusive Widal weit in den Schatten stellt, namentlich für die Frühdiagnose. Es sei hier nur bemerkt, daß unter unseren 103 Fällen von sicherem Abdominaltyphus 14 mal die Gruber-Widal'sche Reaktion noch negativ war, in einer Zeit, wo das Blut bereits in morphologischer Hinsicht seine charakteristischen Veränderungen angenommen hatte, in 9 von diesen Fällen war außerdem weder Milztumor, noch Roseola vorhanden und nur der Blutbefund wies auf den Charakter der Erkrankung hin.

Um jedem Mißverständnis vorzubeugen, betonen wir, daß wir bei einem Vergleich von Leukozyten und Agglutinationsbefunden nur die Frühdiagnose im Auge haben, denn die Agglutinationsbefunde sind, wie dies aus den Arbeiten dieser Klinik hervorgeht, als Untersuchungsmittel von zweifellos höherer Dignität zu betrachten.

Es erübrigt, noch jene nicht in den Rahmen des Typhus fallenden Zustände zu erwähnen, bei denen wir Hypoleukozytosen konstatieren konnten, beziehungsweise solche in der Literatur angegeben sind. In Betracht kommen: Inanitionszustände, Masern, Morbus Banti, Anämie, Malaria, Tuberkulose, Meningitis tuberculosa, akute Miliartuberkulose, Sepsis, schwere Pneumonie.

Inanitionszustände scheinen eine geringe Verminderung der Leukozyten zu verursachen. Luciani und v. Limbeck,

Tausk, Okintschitz berichten über tiefe Zahlen nach mehrtägigem Hungern. Wir haben darüber keine eigene Erfahrung, doch gewannen wir den Eindruck, daß schlecht genährte Personen häufig tiefnormale Leukozytenzahlen aufweisen. Es ist begreiflich, daß das Blut als ein Gewebe, welches in einem konstanten Verhältnis zum Körpergewicht steht, an regressiven Veränderungen der übrigen Organe partizipiert. Die körperliche Konstitution darf daher bei Beurteilung des Blutbefundes nicht ganz außer acht gelassen werden. Nebenbei sei hier erwähnt, daß die ursprüngliche Annahme v. Limbeck's, die Typhusleukopenie sei eine Folge der Inanition, der die Kranken unterliegen, sich als unhaltbar erwiesen hat.

Masern verlaufen nach ziemlich übereinstimmenden Angaben von v. Limbeck und Pick, Rieder, Felsenthal, Türk u. a. mit normalen oder leicht subnormalen (Rieder, Türk) Leukozytenzahlen.

In 2 Fällen von Banti'scher Krankheit hat der eine von uns (Kast) tiefe Hypoleukozytosen konstatiert und in der Mitteilung darüber auf die Befunde Senators und auf die Bedeutung derselben für die Diagnose primärer Splenomegalien hingewiesen.

Bei schweren sekundären, namentlich aber bei den sogenannten essentiellen (megaloblastischen) Anämien konnten wir in einer größeren Zahl von Fällen erheblich tiefnormale Leukozytenwerte nachweisen, besonders in einem Falle mit intravital diagnostizierbar gewesener Aplasie des Knochenmarks. Es stimmen diese Befunde mit denen der meisten Autoren überein.

In Bezug auf Malaria konnten wir bei mehreren Tertianaformen während des Anfalls normale und verminderte Zahlen finden. Nach dem Anfall begegneten wir öfter leichten Hyperleukozytosen.

Bei Lungentuberkulose sahen wir in der Regel normale, bei vorgeschrittenen Phthisen mehr weniger deutliche Hyperleukozytosen. Über geringgradige Abnahmen unter die Norm finden sich nur vereinzelte Angaben vor. Halla, Reinert, Rieder, v. Limbeck, Stein und Erbmann, Grawitz u. a. führen normale oder leicht vermehrte Zahlen an.

Meningitis tuberculosa soll nach Türk mit Vermehrung, nach v. Limbeck ohne eine solche verlaufen, wir haben 4 Fälle sorgfältig daraufhin untersucht und fanden Hyperleukozytosen.

1. Fall. 31jähriger Mann, am 8. Krankheitstag Temp. 38,3—38,6, 13000 Weiße (1300 Lymphozyten), am 11. Tag Temp. 37,8—38,3,

12800 Weiße (2100 Lymphozyten). Tod am 13. Tage. Path.-anat. Diagnose (auszugsweise): Tuberculosis chronica pulmonum. Ulcera tuberc. tracheae et laryngis. Meningitis basilaris tubercul.

2. Fall. 33jähriger Mann, am 13. Krankheitstag Temp. 37,8—38,5, 10400 Weiße (1800 Lymphozyten). Tod am 14. Tage. Path.-anat. Diagnose: Tuberculosis chronica lobi super. pulmonis utriusque et coeci. Meningitis basil. tuberc. Morbus Brighti chron. Amyloidosis praec. hepatis, decubitus superfic. regionis sacral.

3. Fall. 38jähriges Weib, am 8. Tage. Temp. 36,5—37,9, 18100 Weiße (2000 Lymphozyten). Tod am 21. Tage. Path.-anat. Diagnose: Tuberculosis obsoleta apicum pulm. Ulcus tuberc. laryngis. Morb. Brigthi chron. Cystitis necrotisans, ostitis tuberc. multipl. regionis sternalis. Meningitis basilaris tuberc.

4. Fall. 23jähiger Mann, ca. 12 Wochen krank, 13500 Weiße einen Tag ante mortem. Path.-anat. Diagnose: Tuberc. chron. apic. pulm. c. phtisi. Ulcera tuberc. laryng. trach. et intest. Tuberc. miliaris universalis. Meningitis basilaris tuberc.

In 8 Fällen konnten wir Miliartuberkulosen auf die Leukozytenzahlen untersuchen. Zweimal stießen wir auf Leukopenien, in den übrigen Fällen waren hochnormale und vermehrte Leukozytenzahlen. Aus der folgenden Tabelle sind die Details der Fälle ersichtlich.

Rieder fand bei 2 Fällen von Miliartuberkulose normale Zahlen, v. Limbeck hebt den Umstand, daß nach seinen Erfahrungen bei Miliartuberkulose normale Zahlen vorkommen, als differentialdiagnostisches Moment gegenüber der fieberhaften Bronchitis einerseits und Abdominaltyphus andererseits hervor. Kühn sah bei einer Miliartuberkulose 2800 Leukozyten. Nach Türk kommen Hyperleukozyten vor. Es scheint, daß bei Miliartuberkulosen normale und vermehrte Leukozytenzahlen häufiger wären, als Leukopenien.

Bei foudroyant verlaufenden Infektionen, wie Pneumonien oder Sepsis, kommen ausgesprochene Leukopenien vor, dieselben treten entweder zu Beginn der Erkrankung auf und bleiben bis zu dem in der Regel letalen Ende oder sie wechseln mit Hyperleukozytosen ab. Halla, Bieganski, v. Jaksch, Carini u. a. haben das Fehlen der bei kroupöser Pneumonie gewöhnlich vorhandenen hohen Hyperleukozytose in einigen Fällen beobachtet; es wurde diesem Symptom eine ungünstige prognostische Bedeutung zugesprochen. Wir haben keine eigene Erfahrung in dieser Richtung, da wir Pneumonien stets mit Hyperleukozytose verlaufen sahen, während auf unserer Klinik Herrmann vor mehreren

		Dauer der Erkrankung	Absolute Leukozytenzahl	Lymphozyten	Temperatur am Tage der Blutuntersuchung	Path. anat. Diagnose
12jähr.	Weib	ca. 2 Wochen	11300	2500	37—37,5	Tuberculosis chron. gland. lymph. colli et bronch. Ulcera tuberc. intestini.
			10000		36,7—38.5	Tubercul. chron. gland. lymph. meseraic. Tubercul. chron. cerebelli.
			11800		37,5—38,5	Tubercul. miliar. univers. Meningitis tuberc. basilaris.
		einige Wochen	17000	2300	37,5—38,5	Tuberculosis chron. partim obsoleta apicum pulmonum glandularum lymphat. peribronch. et colli, tuberculum medullae oblong. meningitis basil. tuberc., tuberculosis granul. subacuta pulm. et renum et hepatis et lienis.
42 „	„					
35 „	Mann	ca. 2 Wochen	16000	2000	38,1—38,4	Tubercul. chron. lobi super. pulmon. utriusque, tuberc. chron. hepatis, renum, epididymidis utriusque, ulcera tuberc. intestini, tuberc. miliaris univers., meningitis basil. tuberc.
36 „	„	ca. 3 Wochen	11300		36,8—37,4	Tubercul. chron. lobi super. pulm. utriusque glandul. lymph.
			10600		36,4—37,3	bronchial., ilei et genu sinistri, meningitis basil. tuberc., tubercul.
			11500	2100	36,4—36,9	miliaris universalis, cicatrix post lupum (faciei, cubiti sin., genu dextr. et regionis tendinis Achillis sin.)
23 „	Weib	unbekannt	3900	900	39.1—40,2	Tuberc. chron. apicum pulm. cum phthisi, tubercul. chron. intestini tenuis, tuberculosis miliaris univers.
26 „	Mann	ca. 10 Tage	9700		37,3—38,3	Tubercul. chron. apicum pulm. et glandul. lymphat. bronchial., tubercul. miliaris universalis, meningitis basil. tubercul., tubercul. incipiens aortae.
22 „	„	ca. 14 Tage	9200		37,4—37,8	Tubercul. chron. pulm. et glandul. lymphat. bronch., meningitis basilaris tubercul., tubercul. miliaris universalis.
28 „	„	8. Tag	7000	1700	38,2—39,8	Tubercul. chron. lobi super. pulm. utriusque cum phthisi, ulcera
		12. „	6100	2000	38—39,3	tubercul. intestini tenuis et crassi, tubercul. miliaris univers.,
		14. „	8200	2000	38,1—39,6	hydronephrosis bilateralis, thrombosis marant. venarum perivesicalium.
		20. „	5700	800	38,4—39,4	
		25. „	3600	800	38,3—39,7	
		27. „	3000	520	38,2—38,7	

Jahren wiederholt subnormale Zahlen beobachten konnte. Bei Sepsis begegneten wir in der Regel mehr weniger hohen Hyperleukozytosen, doch sahen wir auch sprunghaftes Emporsteigen und Sinken der absoluten Leukozytenzahl ähnlich der Temperaturkurve, aber nicht parallel mit ihr. Als Beispiel seien 3 Fälle angeführt.

1. Fall. 20jähriges Weib, erkrankte vor 5 Tagen. Am 6. Krankheitstag 16800 Weiße (2000 Lymphozyten) 3,6 Mill. Rote. Temp. 40,7. Milz vergrößert, heftige Diarrhöen erbsenbreiartiger Form. Am 7. Krankheitstage 4000 Weiße (1600 Lymphozyten). 3,4 Mill. Rote. Temp. 40,6. Roseolaartiges Exanthem! Am 13. Krankheitstage 8500 Weiße (1500 Lymphozyten). 3,1 Mill. Rote. Temp. 39,8. Am 14. Krankheitstage (†) 12500 Weiße (1700 Lymphozyten) 3,2 Mill. Rote. Temp. 38,7. Path. anat. Diagnose: Endometritis ischor. post abortum. Salpingitis bil. supp. Parametritis ischorosa purulenta progrediens. Peritonitis ischorosa purul. Abscessus metast. pulmonum. Pyohaemia.

2. Fall. 19jähriger Mann, erkrankte vor 5 Tagen, Patient schwer benommen am 5. Krankheitstage 4000 Weiße (1900 Lymphozyten). Temp. 40,1. 20 Stunden später 20000 (2000 Lymphozyten) bei 40,3. Diagnose: Sinusthrombose ausgehend von einer Otitis med. suppur.

3. Fall. 20jähriges Weib, seit ca. 3 Wochen krank, 3500 Weiße (900 Lymphozyten). Temp. 40,0. Am nächsten Tag 11500 (2200 Lymphozyten), 38,1. — Am folgenden Tag bei 41° Temp. 20000 Weiße (1600 Lymphozyten). Path.-anat. Diagnose: Arthritis seroso-purulenta multiplex. Endocarditis recens. ad valv. mitr. Tumor lienis acutus. Degener. parench. Tuberc. chron. pulm. Lymphadenitis colli tbc.

III.

Diese vorübergehenden oder bleibenden Leukopenien nach Infektion mit hochvirulenten Mikroorganismen besitzen ein hohes Interesse für das Verständnis der Leukozytose überhaupt. Wesentlich gefördert wurde das letztere durch die Versuche von Tschistovich einerseits und andererseits von Goldscheider und Jakob. Die experimentelle Einverleibung verschieden virulenter Mikroorganismen bzw. verschiedener chemotaktisch aktiver Stoffe, die die genannten Autoren studierten, ergaben namentlich zwei Tatsachen. Erstens, daß der Hyperleukozytose gewöhnlich ein leukopenisches Stadium vorhergehe und zweitens, daß die positiv chemotaktischen Stoffe beim Überschreiten einer gewissen Konzentration nach ihrer Einverleibung nicht mehr leukozytenanziehend, sondern abstoßend wirken. Daraus ergeben sich für das Verständnis der Hypoleukozytosen folgende Gesichtspunkte. Wenn wir aus der Fingerbeere oder aus dem Ohrläppchen einen Tropfen Blutes zur Untersuchung entnehmen und die Zahl der Leukozyten in der

Raumeinheit bestimmen, so haben wir damit eine Vorstellung gewonnen von dem Gehalt des peripheren Blutes an weißen Blutkörperchen.

Finden wir nun eine der Norm gegenüber verminderte Zahl von Leukozyten, so kann das seinen Grund haben in einer ungleichmäßigen Verteilung der Weißen in dem Sinne, daß in den zentralen Organen eine gesteigerte Anhäufung auf Kosten der peripheren Gebiete stattgefunden hat, eine Erscheinung, die von Goldscheider und Jakob experimentell nachgewiesen wurde; oder darin, daß das zirkulierende Blut sowohl zentral, als auch peripher an Leukozyten ärmer geworden ist, während das hämatopoetische System vollkommen funktionsfähig bleibt und früher oder später den Verlust im strömenden Blute deckt oder schließlich darin, daß neben einer zentralen und peripheren Verminderung im strömenden Blute auch eine Alteration des hämatopoetischen Systems besteht.

Die erste Art der Leukopenie ist eine scheinbare, hervorgerufen durch vasomotorische Einflüsse oder durch die Wirkung negativer Chemotaxis, sei es, daß dieselbe dem betreffenden Agens überhaupt zukommt oder vermöge dessen zu starker Konzentration (Tschistovich) oder vermöge der Eigenschaft der meisten (vermutlich aller) positiv chemotaktischen Agentien nach Einverleibung vorerst eine vorübergehende negative Chemotaxis zu entfalten.

Die zweite Art von Leukopenie möchten wir eine „wirkliche" nennen, sie kann bedingt sein durch eine Blutung oder durch Zerfall von Leukozyten im strömenden Blute. Für gewöhnlich wird in diesen Fällen aus den hämatopoëtischen Organen als Reservedepots rasch Ersatz geleistet, resp. eine vermehrte Zahl weißer Blutkörperchen ins strömende Blut geworfen (posthämorrhagische Hyperleukozytose).

Die dritte Art wäre als absolute Hypoleukozytose zu bezeichnen, sie kommt bei jenen Zuständen vor, bei welchen für den in normalem oder erhöhtem Maße stattfindenden Leukozytenverbrauch kein genügender Ersatz geleistet wird. Zur letzten Art wollen wir unter anderen den Abdominaltyphus zählen, ferner bestimmte Formen schwerer Anämien und „leukopenische Splenomegalien".[1])

Diese hier nur in den Umrissen[2]) gegebene Einteilung der Hypoleukozytosen erscheint uns wichtig für das Verständnis derselben.

1) s. Kast, l. c.

2) Eine genauere Schilderung der hier in Betracht kommenden Verhältnisse und ihrer Beziehungen zu Immunisierungsvorgängen wird an anderem Orte erfolgen.

denn die Leukopenie z. B. bei Sepsis oder foudroyanten Pneumonien ist nicht identisch mit der Leukopenie beim Abdominaltyphus. Im ersten Falle ist es eine scheinbare, im letzteren eine absolute und die Zusammensetzung des Knochenmarks verratende Leukopenie. Daß die Verminderung der Weißen im Verlaufe des Typhus ihren Grund in den Proliferationsverhältnissen der Knochenmarkszellen findet, ist höchst wahrscheinlich. Es sprechen dafür die Befunde Naegeli's und die von einem von uns (Kast) an zahlreichen Typhusleichen vorgenommenen Untersuchungen der hämatopoëtischen Organe (über dieselben soll ausführlich berichtet werden). Und zwar betrifft die Verminderung der Weißen vornehmlich die neutrophil granulierten Zellen. Daraus erklärt sich auch das Ausbleiben oder geringe Maß der Hyperleukozytose bei (nichttyphösen) Komplikationen und der Reaktionen, wie sie im Sinne einer Hyperleukozytose auftreten, bei gesunden Menschen nach subkutaner Injektion von Terpentin (Bauer) und Hetol (Kühn).

Allerdings haben wir kein Mittel in der Hand, durch die Untersuchung des peripheren Blutes beim Abdominaltyphus einen strikten Anhaltspunkt für die zelluläre Zusammensetzung des Knochenmarks zu gewinnen, vielleicht finden sich im Laufe weiterer Untersuchungen Kennzeichen im Blutbild, die uns den erwünschten Anhaltspunkt bieten, vorderhand müssen es die Einzelheiten des Blutbildes in einer bestimmten Gruppierung sein, die es uns ermöglichen, einen Rückschluß auf das Knochenmark, d. h. auf seine durch die Einwirkung des Typhusbazillus bewirkte Veränderung zu ziehen. Dem praktischen Bedürfnis kommt noch der Umstand zu Hilfe, daß nur sehr wenige Krankheitszustände mit einer absoluten Leukopenie verlaufen und nur wenige mit einer Leukopenie überhaupt, dagegen die meisten fieberhaften Erkrankungen, darunter diejenigen, die zur Verwechslung mit Typhus abdominalis führen können, in der Regel mit Hyperleukozytosen einhergehen. Der Blutbefund gibt uns demnach einerseits ein Mittel in die Hand, den Typhus auszuschließen, andererseits den Typhus anderen mit Leukopenien einhergehenden Zuständen gegenüber abzugrenzen.

Als ein sehr verläßliches Symptom gegen die Annahme eines Typhus fanden wir hohe Leukozytenwerte. Zahlen über 12000 zu Beginn der Erkrankung (ohne vorhergegangene Blutung!) lassen u. E. Typhus mit größter Wahrscheinlichkeit ausschließen. Zahlen über 9000 sprechen mit großer Wahrscheinlichkeit gegen Typhus. Als Beispiel für die Fälle, wo die klinische Untersuchung sehr zur

Diagnose Abdominaltyphus verleitete und nur der Blutbefund dagegen sprach, führen wir folgende Fälle an:

1. Fall. 35jähriger Diener am pathologisch-anatomischen Institut, der vielfach mit Typhusleichen in Berührung kommt, erkrankt mit Fieber und Kopfschmerzen. 8 Tage nach Beginn seiner Erkrankung sucht er ärztliche Hilfe. Der objektive Befund ergibt: diffuse Bronchitis, Milztumor, Diarrhöen, Temp. 38,5, Widal positiv. Die Agglutinationsdiagnose lautete: Typhus peractus seu incipiens (Dr. Zupnik). Die hämatologische Untersuchung ergibt 13800 Leukozyten (2900 Lymphozyten) azidophile Zellen spärlich vorhanden. Trotz des typhösen Symptomenkomplexes und des positiven Widal konnten wir uns gegen Typhus auf Grund des Blutbefundes aussprechen. Drei Tage darauf kritische Entfieberung. Nachträglich wurde eruiert, daß der Patient vor 25 Jahren Typhus überstanden hatte.

2. Fall. 19jährige Patientin, zur Zeit ausgebreiteter Typhusepidemi eingebracht, Temp. 40,5. Milz vergrößert, Status typhosus, sonst objektiv nichts nachweisbar. Gruber-Widal'sche Reaktion negativ. Da die Erkrankung erst 6 Tage dauert, kann dem negativen Widal keine ausschlaggebende Bedeutung zukommen. Blutbefund 21000 Leukozyten entscheidet gegen Typhus. Der weitere Verlauf erweist eine zentrale Pneumonie.

In anderen Fällen konnten wir bei nicht genügend ausgesprochenen Krankheitsbildern den Typhus schon bei der ersten Blutuntersuchung ausschließen und sahen unsere Exklusion in vielen Fällen bestätigt durch nachträglich patent gewordene Appendicitiden, Influenzabronchitiden, Magendarmkatarrhen etc. Gegenüber Appendicitiden, Rotz, Pest, Anthrax internus, Milzabszeß, ulzeröser Endokarditis, eitriger Meningitis, kryptogenetischen Eiterungen wird fast immer die Hyperleukozytose den Ausschlag geben können.

Bezüglich der Differentialdiagnose gegenüber jenen Erkrankungen, die ohne Vermehrung der Weißen verlaufen, wollen wir von folgender Fragestellung ausgehen: Bei welchen Zuständen kommen Leukozytenwerte unter 7000 vor und welche von diesen können erfahrungsgemäß zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten Anlaß geben. Über die Zustände, die mit tiefen Leukozytenwerten einhergehen, ist oben bereits gesprochen, unter diesen sind nur einige, die hier in Betracht kommen, denn Masern, Morbus Banti, floride Lungentuberkulose werden in der Regel ohne Blutuntersuchung diagnostiziert werden gegenüber einem Typhus.

Für Malaria kommen in Betracht der Nachweis von Plasmodien, die sehr häufig auftretende basophile Punktierung der Erythrozyten, die pathologischen Formveränderungen der Roten, die Erythroblasten, das normale oder vermehrte Auftreten von Azidophilen, die Melaninein schlüsse der Leukozyten. Auch das Ansteigen der Lymphozyten

mit gleichzeitiger Vermehrung der großen Uninukleären (auf etwa 12%) spricht nach Rogers gegen Typhus, ebenso das Auftreten von Myelozyten. Daß diese Anhaltspunkte auch bei den schweren Formen von Malaria, die unter dem Bilde eines Typhus verlaufen, entscheidend verwendet werden können, hat Billet an einer großen Zahl von derartigen Fällen konstatieren können, die er unter der Bezeichnung „paludisme à form typhoide" beschrieben hat.

In der Differentialdiagnose zwischen Typhus und tuberkulöser Meningitis kommt u. E. die bei dieser in der Regel auftretende hochnormale oder vermehrte Leukozytenzahl in Betracht; es scheint, daß das auch bei Miliartuberkulose namentlich in den ersten Stadien der Erkrankung der Fall ist.

Wenn Sepsis und schwere Pneumonien dem Typhus gegenüber in Frage kommen, so sprechen gegen Typhus, wie bereits erwähnt, zunächst die wechselnden hohen und tiefen Leukozytenwerte, dann aber die dauernde qualitativ andersartige Beschaffenheit des Blutes, als das Vorhandensein von Azidophilen, das Auftreten von Jugendformen der Granulozyten, Myelozyten oder Multinukleären mit Granulis von deutlicher basophiler Quote (Ehrlich, Schur und Hirschfeld) und die Jodreaktion der Granulozyten. Es sind das Zeichen, die beweisen, daß es sich um keine „absolute Leukopenie" handelt.

Bei anämischen Patienten ist Vorsicht geboten in der Verwertung tiefer Zahlen, da sie sowohl der Anämie, als auch einem zu bestehender Anämie dazugetretenen Abdominaltyphus zukommen können.

In bezug auf Paratyphus hatte Gütig Gelegenheit, auf Grund mehrerer genau beobachteter Fälle den Beweis zu erbringen, daß diese Erkrankung im wesentlichen eine gleiche Blutveränderung zeigt, wie der Abdominaltyphus.

Unserem hochgeehrten Chef, Herrn Hofrat Prof. Dr. A. Přibram, gestatten wir uns für die vielfache Förderung unserer Arbeiten und die freundliche Überlassung des Materials unseren ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturangaben.

Aporti und Radaeli, Sul modo di comportarsi dei globuli bianchi nella febre tifoide. Arch. ital. di clin. Medic. XXXIII 3.
Bieganski, c. n. Kölner.

Billet, Du paludisme à forme typhoïde, Revue de médecine 1902.
Blum, Über leukopenische Blutbeschaffenheit bei Infektionskrankheiten. Wiener klin. Wochenschr. 1899.
Cabot, A guide of clinical eyamination of the blood III. Aufl. 1898.
Chetagurow, Ref. in Virch. Arch. CXXVI.
Curschmann, Nothnagel's spez. Path. und Therap. III. Bd. I. Teil: Der Unterleibstyphus.
Felsenthal, Hämatol. Mitteilungen. Archiv f. Kinderheilk. 1892 XV.
Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes II. Aufl. 1902.
Gütig, Über das Verhalten der Leukozyten beim Paratyphus. Prager med. Wochenschr. XXVIII Nr. 20 1903.
Halla, Über den Hämoglobingehalt des Blutes u. d. quant. Verh. der roten und weißen Blutkörperchen bei akuten fieberhaften Krankheiten. Zeitschr. für Heilkunde 1883.
Hayem, Du sang et de ses altérations anatomiques. Paris 1889.
Houston, The british medical Journal 1901.
Kast, Über Blutbefunde bei Morbus Banti. Prager med. Wochenschrift XXVIII Nr. 20.
Klein, Über die diagn. Verwendung der Leukozytose. Volkmann's Sammlung N. F. 87.
Kühn u. Suckstorff, Beitrag zur Statistik, Path. u. Therap. des Abdominaltyph. Dieses Arch. Bd. 71.
Kölner, Beitrag zur Kenntnis der Blutveränderungen bei Typh. abdom. Dieses Archiv Bd. 60.
v. Limbeck, Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. Jena 1896.
Litten, Beitrag zur Pathol. des Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1883.
Luciani, cit. n. v. Limbeck
Naegeli, Die Leukozyten beim Typhus abdom. Dieses Archiv Bd. 67.
Pée, Untersuchungen über Leukozytose. Dissert. Berlin 1890.
Rieder, Beitrag zur Kenntn. der Leukozytose und verwandter Zustände des Blutes. Leipzig 1892.
Sadler, cit. n. Kölner.
Stein u. Erbmann, Zur Frage der Leukozytose bei tuberkulösen Prozessen. Dieses Archiv Bd. 56.
Tumas, Über die Schwankungen der Blutk. u. d. Hämoglobingehaltes. Dieses Arch. Bd. 41.
Türk, Klin. Untersuchungen über d. Verh. d. Blutes bei akuten Infektionskr. Wien u. Leipzig 1898.
Tschistovitch, cit. n. v. Limbeck.
Widenmann, Die hämatolog. Diagnose des Unterleibstyphus Deutsche militärärztliche Zeitschr. 1901.
Zupnik und Posner, Typhus und Paratyphus. Prager med. Wochenschrift 1903 Nr. 18.

VII.

Aus dem Laboratorium der medizinischen Klinik zu Bonn
(Dir. Geh.-Rat Prof. F. Schultze).

Experimentelle Untersuchung über den Einfluß des Alkohols auf den Hirn-Rückenmarksdruck.

Von

Privatdozent **Dr. Rudolf Finkelnburg,**
Assistenzarzt der medizinischen Klinik.

(Mit 2 Kurven.)

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß bestimmter chemischer und toxisch wirkender Substanzen auf die Sekretionsverhältnisse des Liquor cerebrospinalis im Sinne einer Vermehrung oder Verminderung der Sekretion liegen bisher nur ganz vereinzelt vor. Sehen wir von dem Nebennierenextrakt ab, das als blutdrucksteigerndes Mittel bei Versuchen über die Beziehungen zwischen Blutdruckhöhe und Subarachnoidealdruck angewandt wurde, so findet sich nur die Angabe von Jaksch (1), daß er durch Quecksilber, Jodsalze, salicylsaure und essigsaure Salze einen Einfluß auf den Hirndruck nicht erzielen konnte; ferner gibt Cappelletti (2) an, daß bei Hunden Äther und Pilokarpin den Ausfluß von Cerebrospinalflüssigkeit beschleunigten, Atropin und Hyoscyamin verlangsamten, während Amylnitrit keinen merkbaren Einfluß ausübte.

Wenn auch die lymphatische Natur der Cerebrospinalflüssigkeit noch keineswegs sicher erwiesen ist, und wenn wir auch über alle Quellen derselben noch keine sichere Kenntnis besitzen, so schien doch die Frage der Prüfung wert, ob nicht bestimmte Substanzen auf die Absonderung des Liquor in ähnlicher Weise eine Wirkung auszuüben vermögen, wie die sogenannten Lymphagoga nach den Untersuchungen von Heidenhain (11) auf den Körperlymphstrom.

Aus einer größeren in dieser Richtung unternommenen Versuchsreihe teile ich im nachfolgenden das Resultat von Untersuchungen mit, in denen die Wirkung des Alkohols auf den Subarachnoidealdruck bei Hunden geprüft wurde.

Die Frage nach der Wirkungsweise stärkerer Alkoholgaben auf die Sekretion des Liquor bot auch in klinischer Hinsicht ein gewisses Interesse, da von Quincke (3), Dana (4) u. a. die akute und chronische Alkoholvergiftung unter den ursächlichen Momenten der einfachen serösen Meningitis angeführt wird.

Die experimentelle Prüfung der Sekretionsverhältnisse des Liquor ist auf zweifache Weise möglich: einmal durch Bestimmung der Ausflußgeschwindigkeit, zweitens durch Feststellung des Subarachnoidealdrucks vor und nach Darreichung eines Mittels.

Falkenheim und Naunyn (5) haben gefunden, daß unter normalen Verhältnissen bei Hunden die Ausflußgeschwindigkeit des Liquor nach einer gewissen Zeit ($^1/_4$—$^3/_4$ Stunden) eine konstante wird, daß aber bei den verschiedenen Tieren die absolute Größe der konstanten Sekretion gewaltig verschieden ist. Sie betrug das eine Mal 1 ccm in 6 Minuten, bei einem anderen Tier 1 ccm in 40 Minuten.

Die genannten Autoren gingen bei ihren Sekretionsversuchen in der Weise vor, daß sie bei kuraresierten Hunden nach Eröffnung der Rückenmarkshöhle an der Cauda equina einen Nelatonkatheter in den angeschlitzten Duralsack einführten; selbst bei diesen bequemen Versuchsbedingungen traten jedoch häufig Störungen des Ausflusses ein, so daß die Mehrzahl der Sekretionsversuche ganz resultatlos war.

Auch mit der einfachen Lumbalpunktion nach Quincke lassen sich brauchbare Sekretionsresultate nicht erzielen. Da nach dem ersten Einstich sich die Flüssigkeit sehr schnell aus der Kanüle entleert, kommt es sehr häufig zur Verlegung und Verstopfung der Nadel dadurch, daß mit dem Nachlaß des Druckes die Rückenmarkshäute sich enger an die Wurzeln anlegen. Die Sekretion sistierte entweder ganz oder mußte durch Hin- und Herschieben der Nadel wieder in Gang gebracht werden, wodurch eine regelmäßige einwandsfreie Messung der Ausflußgeschwindigkeit unmöglich wurde.

Ich habe daher von dieser Methode abgesehen und versucht, den Einfluß des Alkohols auf die Liquorsekretion aus den Druckänderungen des Subarachnoidealdrucks zu bestimmen.

Die Menge des Liquor cerebrospinalis und damit auch im wesentlichen die Druckhöhe wird bestimmt durch das Verhältnis zwischen Sekretion und Absorption der Flüssigkeit. Jede stärkere Sekretion führt vorübergehend zu einer Druckvermehrung, da die Abflußwege nicht derartig sind, daß momentan beliebige Mengen

von Liquor abströmen könnten. Erst mit dem wachsenden Subarachnoidealdruck steigt auch allmählich die Resorption, so daß eine vorübergehende vermehrte Absonderung sich wieder ausgleichen kann. Durch eine länger anhaltende Steigerung der Sekretion wird es aber zu einer Drucksteigerung in der Schädel-Rückgratshöhle kommen, da nach den experimentellen Untersuchungen von Falkenheim und Nannyn (5) die Resorptionsgröße der Liquorflüssigkeit erst bei einem Subarachnoidealdruck von über 400—500 mm H_2O (29—36 Hg) so gewaltig zunimmt, daß sie auch den durch eine stark gesteigerte Sekretion gestellten Ansprüchen genügt.

I. Versuchsanordnung.

Die Versuche wurden an Hunden in der Morphium-Äthernarkose vorgenommen. Bei leicht erhöhter Kopflage wurde unterhalb des V. oder VI. Lendenwirbelbogens die Lumbalpunktion gemacht und die Kanüle mit einem in Millimeter graduierten Steigrohr von 4 mm lichtem Durchmesser durch einen ganz kurzen Gummischlauch verbunden; 100 mm des Steigrohrs fassen einschließlich dem Verbindungsstück 1,2 ccm Flüssigkeit. Durch Verlust dieser zur Füllung des Steigrohrs dienenden Liquormenge entsteht somit eine nicht unerhebliche Fehlerquelle für die Bestimmung des absoluten Drucks in der Schädel-Rückgratshöhle. Da es sich aber in diesen Versuchen nicht sowohl um Feststellung der absoluten Druckhöhen wie um den Nachweis von Druckänderungen infolge veränderter Sekretionsverhältnisse des Liquor handelt, so werden dadurch die Versuchsresultate nicht beeinträchtigt. Nachdem die Flüssigkeit in dem Steigrohr zur Ruhe gekommen, wurden zunächst $^1/_2$—1 Stunde lang die Druckhöhe und eventuelle Schwankungen derselben beobachtet und von 3 zu 5 Minuten aufnotiert, um festzustellen, ob nicht nachträglich noch ein erheblicherer spontaner Druckanstieg zustande kommt. Erst dann, wenn die Druckhöhe, von geringen Schwankungen von 5—10 mm abgesehen, längere Zeit die gleiche geblieben war bei deutlich sichtbaren respiratorischen Schwankungen, erhielten die Tiere mittels der Schlundsonde den Alkohol eingeführt. Zur Anwendung kam Äthylalkohol in 20—30 % Verdünnung, eine Mischung von Äthyl- und Amylalkohol im Verhältnis von 16 : 1 in gleicher Stärke; ferner gewöhnlicher, annähernd 40 % Alkohol enthaltender Kornbranntwein sowie Portwein. Die pro Kilo Tier gereichte absolute Alkoholmenge schwankte zwischen 2,3—6,8 ccm.

In der Regel verfielen die Tiere in einen tiefen, mehrere

Stunden anhaltenden Alkoholschlaf. Sie lagen absolut ruhig, so daß durch Unruhe, Bewegungen usw. hervorgerufene Druckschwankungen fast ganz wegfielen. Bis zum Munterwerden der Tiere wurde alle 5 Minuten Druckhöhe, Puls und Atmung kontrolliert und aufnotiert.

In Kontrollversuchen wurde den gleichen Tieren die gleiche Menge von Flüssigkeit (Wasser, Kochsalzlösung, Essigwasser) zugeführt, wie sie zur Verdünnung des Alkohols nötig war und bis zu 2 Stunden der Liquordruck beobachtet. Ferner wurde bei demselben Tier die Wirkung verschiedener Alkoholarten geprüft. Als einwandsfrei gelten nur solche Versuche, in denen während der ganzen Dauer derselben deutliche respiratorische Schwankungen des Subarachnoidealdrucks vorhanden waren als sicheres Zeichen guter Kommunikation zwischen Steigrohr und Subarachnoidealraum.

Alle Versuche wurden 12—16 Stunden nach der letzten Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme vorgenommen.

II. Versuchsergebnisse.

1. Der wenige Minuten nach der Punktion gemessene Anfangsdruck betrug bei den in Narkose ruhig daliegenden Hunden bei leicht erhöhter Kopflage in der Regel 100 - 120 mm Wasser, im Maximum 135 mm, im Minimum 70 mm. Bei demselben Tier fanden sich bei verschiedenen Versuchen Differenzen von 10—15 mm. Diese Zahlen stimmen im allgemeinen überein mit der Angabe von Falkenheim und Naunyn (5), daß die Normalhöhe des Subarachnoidealdrucks beim kräftigen Hund gegen 100—150 mm H_2O beträgt; freilich fanden sie bei normalem Blutdruck auch Druckhöhen von 30 und 38 mm.

2. Bei einer Beobachtungszeit bis zu 1 Stunde zeigte die Flüssigkeitssäule im Steigrohr, abgesehen von den respiratorischen und pulsatorischen Schwankungen, nur geringe periodisch auftretende Schwankungen von 5—10 mm über den Anfangsdruck. Bisweilen beobachtet man auch ein geringes Sinken unter den Anfangsdruck (Versuche 29, 33, 34). Durch Unruhe des Tieres bedingte stärkere Steigungen der Flüssigkeitssäule glichen sich stets schnell wieder aus.

3. Nach Einführung des Alkohols mittels der Schlundsonde, was ohne Hebung des Kopfes vorgenommen wurde, hielt sich der Liquordruck ohne Ausnahme zunächst (11—30 Minuten lang) auf der gleichen Höhe wie vorher. Nach durchschnittlich 15 bis 20 Minuten begann die Flüssigkeit in dem Steigrohr das eine Mal langsamer, das andere Mal schneller in meist gleichmäßigem Tempo zu steigen.

Es betrug in den Versuchen 22, 30, 34 und 24 der Anstieg annähernd $^1/_2$ mm H_2O in der Minute, in den Versuchen 21, 32 1 mm H_2O in jeder Minute. Bisweilen beobachtete man ein vorübergehendes Sistieren und selbst vorübergehende kleine Drucksenkungen während des sonst gleichmäßigen Anstiegs, so in Versuch 25.

4. Die Dauer des Anstiegs war bei den einzelnen Tieren eine verschieden lange, auch bei demselben Tier verschieden, je nach der Art des gereichten Alkohols. Wie aus der Tabelle und den Kurven ersichtlich ist, schwankte die Zeitdauer des Druckanstiegs zwischen 1 und $3^1/_2$ Stunden.

Nachdem der Druck eine gewisse Höhe erreicht, hielt er sich in der Regel $^1/_2$—1 Stunde auf dieser Höhe unter ganz geringen Schwankungen und begann dann in langsamem Tempo wieder zu fallen.

In Versuchen, die lange genug ausgedehnt werden konnten, zog sich der allmähliche Druckabstieg bis zur Höhe des Anfangsdruckes oder noch unter denselben über 1—$1^1/_2$ Stunden hin. Die Kurven auf den beiliegenden Tafeln geben von dem Verlauf einzelner Versuche ein gutes Bild.

In der Mehrzahl der Fälle mußte wegen Unruhe der Tiere der Versuch abgebrochen werden, bevor der Druck sich dem Anfangsdruck wieder genähert hatte.

5. Die absolute Größe der Drucksteigerung war beträchtlich verschieden bei den einzelnen Tieren und auch bei demselben Tier je nach der Art des gereichten Alkohols. Sie betrug im Maximum 90 mm, im Minimum 20 mm Wasser. Im Verhältnis zur Höhe des Anfangsdrucks haben wir Drucksteigerungen zwischen 16 % und 72 %.

Vergleicht man die Mengen des pro Kilo Hund verabreichten Alkohols mit den absoluten Drucksteigerungen, so findet sich kein konstantes Verhältnis zwischen beiden:

Es wurde erreicht bei 2,3 ccm Alkohol pro Kilo 35 mm Druckanstieg,

„	2,4	„	„	„	„	61	„	„
„	2,7	„	„	„	„	90	„	„
„	2,9	„	„	„	„	59	„	„
„	3,3	„	„	„	„	69	„	„
„	6,8	„	„	„	„	71	„	„

Es müssen hier individuelle Verhältnisse von Einfluß sein, da ja nach den Untersuchungen von Falkenheim und Naunyn (5)

bei den einzelnen Tieren schon physiologischerweise gewaltige Unterschiede in der Sekretionsgröße zu bestehen scheinen.

Erhebliche Unterschiede in der erreichten Druckvermehrung fanden sich weiterhin bei demselben Tier je nach der Art des Alkohols.

Derselbe Hund hatte bei

8,3 ccm Portwein	= 1,4	ccm	Alkohol	pro	Kilo	85	mm	Druckanstieg
Äthyl-Amylalkohol	= 3,3	„	„	„	„	69	„	„
10 ccm Kornschnaps	= 4,0	„	„	„	„	20	„	„

Danach würde dem Portwein eine ganz erheblich größere drucksteigernde Wirkung zukommen. Doch sind hier noch weitere Kontrolluntersuchungen dringend nötig.

6. In Kontrollversuchen, die zum Teil an denselben Hunden vorgenommen wurden, trat bei Zufuhr von gleichen Flüssigkeitsmengen (Wasser, Kochsalzlösung, Essigwasser), wie sie zur Verdünnung des Alkohols erforderlich gewesen waren, ein Druckanstieg auch nach längerer, $1^1/_2$ stündiger, Beobachtungszeit nicht ein. Auch erwiesen sich bei den in Morphium-Äthernarkose befindlichen Tieren spätere Injektionen von Morphium oder kurze Einatmungen von Äther als ohne wesentlichen Einfluß auf den vorhandenen Liquordruck.

7. Die Puls- und Respirationsfrequenz verhielt sich während des Alkoholschlafs in der Mehrzahl der Fälle ziemlich gleich. Die Pulszahl schwankte meist zwischen 100 und 130 Schlägen, die Respiration zwischen 26 und 20 Atemzügen in der Minute. Nur in Versuch 21 mit der erheblichen Dosis von 6,8 ccm pro Kilo Tier sank die Zahl der Pulse auf 60—70, die der Atmung auf 17—18.

Kurz zusammengefaßt ist das Ergebnis der Versuche folgendes: Bei Einführung von Alkohol in den nüchternen Magen narkotisierter Hunde steigt der Druck in dem mit der Schädel-Rückgratshöhle in Verbindung stehenden Steigrohr regelmäßig ganz beträchtlich, hält sich längere Zeit auf einer bestimmten Höhe und sinkt dann wieder langsam unter Umständen bis unter den Anfangsdruck.

Ich habe wegen der Raumersparnis von einer genauen Wiedergabe der Versuchsprotokolle abgesehen, und nur eine Anzahl der wichtigeren Versuche tabellarisch zusammengestellt, sowie versucht, durch einige Kurven den zeitlichen Ablauf des Druckanstiegs und Druckabfalls anschaulicher zu machen.

Protokollnummer Versuch Nr.:	Alter und Gewicht des Hundes	Versuchsdauer in Stunden	Anfangsdruck beim Einstich in mm	Beobachtungszeit bis zur Alkoholgabe in Minuten	Druckschwankungen des Liquor während dieser Beobachtungszeit	Alkoholmenge pro Kilo Hund	Beginn der Drucksteigerung nach der Alkoholabgabe. Nach:	Druckvermehrung um mm	Zeitdauer bis zum höchsten Druckanstieg nach der Alkoholabgabe	Druckhöhe bei Abbruch des Versuchs
30	1½ Jahr 22 Pfd.	7¾	130 mm	30	130—135 mm	2,7 ccm Äthylalk.	16 Minuten	90 mm (69,2 %)	3 Stunden 25 Min. (220 mm)	180 mm
34	2 Jahr 30 Pfd.	5	115 „	20	100—98 „	8,3 ccm Portwein	23 „	85 mm (45,9 %)	3 Stunden 20 Min. (185 mm)	170 „
21	2 Jahr 25 Pfd.	10½	125 „	19	125—134 „	6,8 ccm Äthyl- u. Amylalk.	11 „	71 mm (56,8 %)	1 Stunde 9 Min. (196 mm)	145 „
22	Derselbe Hund von Nr. 34	5½	105 „	30	100—95 „	3,3 ccm Äthyl- u. Amylalk.	30 „	69 mm (72,6 %)	2 Stunden 20 Min. (164 mm)	140 „
29	4 Monate 25 Pfd.	4¼	135 „	40	129—126 „	2,4 ccm Äthylalk.	15 „	61 mm (48,4 %)	2 Stunden 35 Min. (187 mm)	183 „
32	Hund von Nr. 29 27 Pfd.	4½	120 „	28	127—121 „	2,9 ccm Äthylalk.	12 „	59 mm (48,7 %)	1 Stunde 19 Min. (180 mm)	141 „
24	Alter? 45 Pfd.	4¼	115 „	60	120—124 „	7,1 ccm Kornschnaps	20 „	58 mm (40,8 %)	2 Stunden 45 Min. (178 mm)	165 „
33	8 Monate 17 Pfd.	4¾	75 „	25	75—90 „	2,3 ccm Äthylalk.	18 „	35 mm (50 %)	1 Stunde 45 Min. (105 mm)	77 „
25	Derselbe Hund wie v. Nr. 22 u. 34	4½	120 „	50	120—125 „	10 ccm Kornschnaps	25 „	20 mm (16,6 %)	1 Stunde	107 „

III. Besprechung der Versuchsergebnisse.

Wenn wir den Versuch machen, die beobachtete Drucksteigerung zu erklären, so fragt es sich zunächst, ob wir berechtigt sind, dieselbe auf die Alkoholwirkung zurückzuführen. Die ganze Verlaufsweise der Versuche spricht für diese Annahme. Wir sahen, wie regelmäßig kurze Zeit nach der Einverleibung des Alkohols der langsame Druckanstieg einsetzte. Dabei blieb es sich gleich, ob wir längere oder kürzere Zeit nach der Lumbalpunktion gewartet, bevor wir den Alkohol zuführten. In Kontrollversuchen mit einer gleich großen Flüssigkeitszufuhr trat dagegen niemals eine wesentliche Drucksteigerung ein, ebensowenig wenn wir ohne jede Zufuhr den Liquordruck längere Zeit hindurch beobachteten. Es ist somit ausgeschlossen, daß es sich bei unseren Drucksteigerungen um nachträgliche spontane Druckschwankungen oder allein um eine Folgeerscheinung der Flüssigkeitszufuhr handelt.

Da wir ferner den Alkohol in starker Verdünnung reichten, so daß die Magenschleimhaut nicht erheblicher gereizt wurde, so dürfte auch die hypothetische Annahme eines reflektorischen Einflusses auf die Liquorsekretion auszuschalten sein.

Eine weitere Frage ist es, wie sich das Zustandekommen der Drucksteigerung durch den Alkohol erklären läßt. Handelt es sich nur um eine vorübergehende Verdrängung des Liquor in das Steigrohr, etwa durch eine hyperämische Volumszunahme des Gehirns, oder beruht der Druckanstieg auf einer Vermehrung des Liquor cerebrospinalis infolge gesteigerter Sekretion?

Es ist experimentell nachgewiesen (Mosso (6), Knoll (7), Falkenheim und Naunyn (5)), daß durch Erweiterung der Hirn-Rückenmarksgefäße der Liquor unter höherem Druck und andererseits durch Kontraktion der Gefäße unter geringeren Druck gesetzt wird. Falkenheim und Naunyn erzielten bei Hunden durch Erhöhung des arteriellen Blutdrucks durch Kompression der Aorta thoracica, durch Aussetzen der Respiration (Dyspnoe) und durch Strychninvergiftung sowie durch allgemeine Venenstauung vorübergehende Steigerungen des Subarachnoidealdrucks bis zu 100 mm Wasser. Diese Druckerhöhungen waren aber niemals dauernd infolge der sich bald geltend machenden Resorption des Liquor cerebrospinalis. So begann z. B., wenn durch Kompression der Aorta eine bedeutende Steigerung des Subarachnoidealdrucks bewirkt war, letzterer nach 1 bis 2 Minuten zu sinken, auch wenn der Blutdruck auf gleicher Höhe verblieb.

Es führt demnach eine Erweiterung der Blutgefäße überhaupt nur insoweit zu einer Erhöhung des Drucks, als nicht momentan durch Abfluß Raum geschafft wird. Würden in jedem Augenblick beliebig große Liquormengen resorbiert werden können, so würden Drucksteigerungen in der Hirn-Rückenmarkshöhle überhaupt nicht zustande kommen. Normalerweise ist aber nach den experimentellen Untersuchungen die Resorption lebhaft genug, um vorübergehende Erhöhungen des Subarachnoidealdrucks wie bei einer Hyperämie bald auszugleichen.

Wenn es sich in unseren Versuchen nur um eine Verdrängung des Liquors infolge der blutdrucksteigernden Wirkung des Alkohols (Binz (8)) gehandelt hätte, so wäre ein baldiger Ausgleich durch Resorption mit nachfolgender Drucksenkung eingetreten. Von einer vorübergehenden Verdrängung kann somit bei der stundenlangen Dauer der Drucksteigerung nicht die Rede sein; alles drängt uns zu der Annahme, daß der Alkohol eine vermehrte Liquorabsonderung verursacht, die längere Zeit andauert und dadurch zu einer Steigerung des Subarachnoidealdrucks führt.

Die Resorption des Alkohol aus dem Magen geschieht nach den Untersuchungen von Dogiel (9) äußerst schnell. Bereits $1^1/_2$ Minuten nach der Einführung konnte er im arteriellen und venösen Blut sowie in der Lymphe des Ductus thoracicus nachgewiesen werden. Über die Dauer des Verbleibes im Blut liegen Untersuchungen von Gréhant (10) vor. Bei Darreichung von 5 ccm pro Kilo fand sich nach $^1/_2$ Stunde 0,4 %, nach 1 Stunde 0,5 %, nach $2^1/_2$ Stunden 0,6 und nach 5 Stunden noch 0,51 % Alkohol im Blut. Nach 23 Stunden ist er nach Beobachtung von Gréhant aus dem Blut verschwunden. Von besonderem Interesse im Hinblick auf den Beginn des Druckanstiegs in unseren Versuchen ist die Angabe von Gréhant (10), daß nach Darreichung von 1 ccm pro Kilo das Maximum von Alkohol im Blut (0,09 %) ziemlich rasch, nämlich nach 15 Minuten erreicht wird.

Der Beginn der Drucksteigerung setzte nach unseren Beobachtungen regelmäßig zwischen 12—30 Minuten nach der Alkoholzufuhr ein und wir können uns vorstellen, daß der sekretionssteigernde Einfluß erst einsetzt, wenn die im Blut kreisende Alkoholmenge eine gewisse Höhe erreicht hat. Ob es sich bei der Alkoholwirkung nur um eine Beschleunigung der normalen Liquorsekretion handelt nach Art der lymphtreibenden Stoffe oder ob die vermehrte Sekretion etwa die Folge eines toxischen Reizes auf die sezernierenden Teile, also vor allem die Plexus choreoidei bildet, läßt

sich nur durch genauere Analysen der Liquorflüssigkeit speziell auch hinsichtlich ihres Alkoholgehaltes feststellen.

Bei aller Vorsicht, die bei Übertragung von Tierversuchsresultaten auf die menschlichen Verhältnisse am Platze ist, scheint mir doch der Versuch nicht unberechtigt, die beim Hund experimentell nachgewiesene drucksteigernde Wirkung des Alkohols für die menschliche Pathologie zu verwerten. Die als Nachwehen stärkeren Alkoholgenusses sich regelmäßig einstellenden nervösen Beschwerden: der Kopf-Nackenschmerz, die Hyperästhesie der Kopfhaut, das Schwindelgefühl, die leichte Benommenheit bieten bisweilen ganz das klinische Bild eines vermehrten Hirndrucks, eines akuten Hydrocephalus. Es liegt nun der Gedanke nahe, daß neben der toxischen Wirkung des Alkohols auf die Nervensubstanz auch ein gesteigerter Druck der Cerebrospinalflüssigkeit eine Rolle mitspielt bei der Entstehung dieser cerebralen Erscheinungen. Wir sahen in den meisten unserer Versuche, daß der Liquordruck noch erheblich gegen den Anfangsdruck gesteigert war, wenn die Tiere aus ihrem Alkoholrausch erwachten und anfingen munterer zu werden.

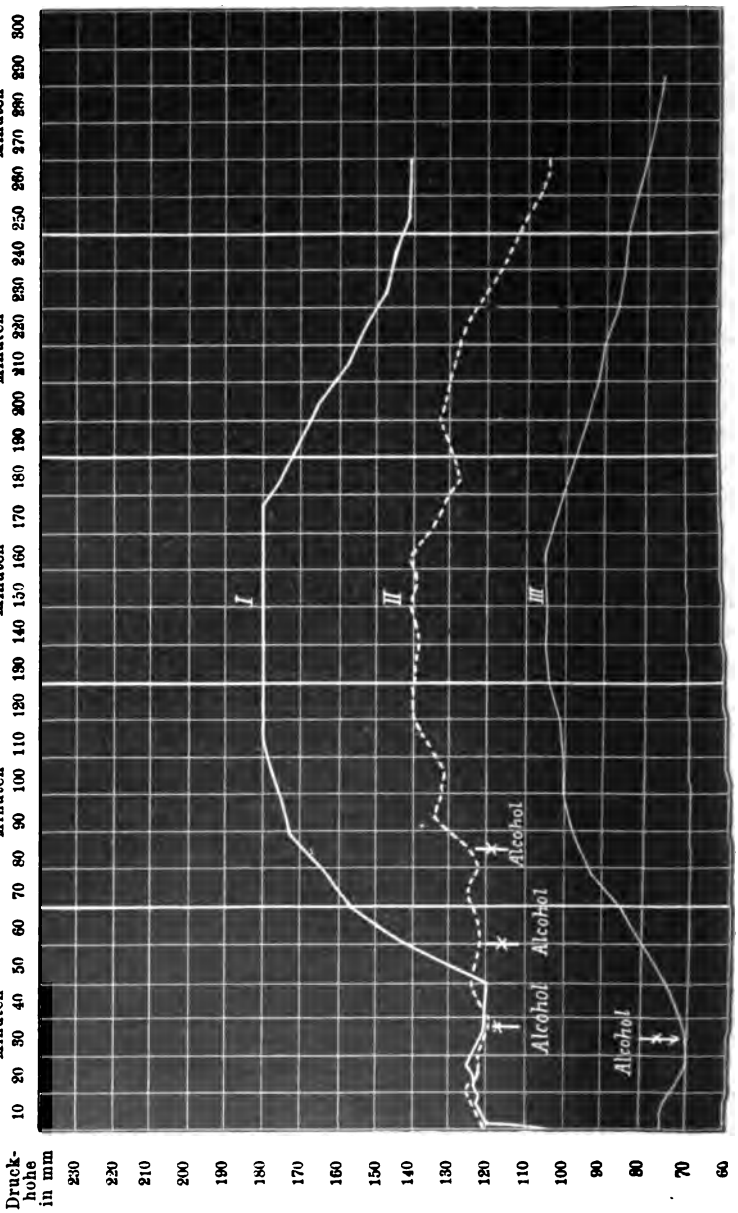
Wir dürfen somit annehmen, daß der im Blut kreisende Alkohol wenigstens beim Tier noch eine sekretionssteigernde Wirkung ausübt zu einer Zeit, wo die lähmende Einwirkung des Alkohols auf die Ganglienzellen der Gehirnrinde bereits im Abklingen begriffen ist und wo klinisch die Erscheinungen des gesteigerten Hirndrucks im Vordergrund des Krankheitbildes stehen.

Literatur.

1. v. Jaksch, Klinische Diagnostik innerer Krankheiten. 5. Aufl. S. 567.
2. Cappelletti, Zit. nach Blumenthal, Über Zerebrospinalflüssigkeit. Ergebnisse der Physiologie. 1. Jahrgang 1902 S. 290.
3. Quincke. Über Meningitis serosa, S. 675. Volkmann's Samml. klin. Vortr. Nr. 67 1893.
4. Dana, Acute serous Meningitis. Medical Record 1878 und The common forms of meningitis etc. Journal of Nervous and Mental disease 1899, Dezemb.
5. Falkenheim u. Naunyn, Über Hirndruck. Arch. f. exper. Pathol. Bd. 22 S. 273, S. 294, S. 267.
6. Mosso, Über den Kreislauf des Blutes im menschlichen Gehirn. Leipzig 1881.
7. Knoll, Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissenschaften in Wien Bd. 93 1886.
8. Binz, Über den Alkohol als Arzneimittel. Sep.-Abdr. aus der Berl. klin. Woch. Nr. 3 u. 4 1903 S. 11.
9. Dogell, Pflüger's Arch. Bd. 8 S. 604.
10. Gréhant, Recherches sur l'alcoolisme aigu; dosage de l'alcool dans le sang et dans les tissus. Comptes rend. de l'académ. 1899 Bd. 129 S. 746.
11. Heidenhain, Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. Arch. f. Psychologie 1891 Bd. 49.

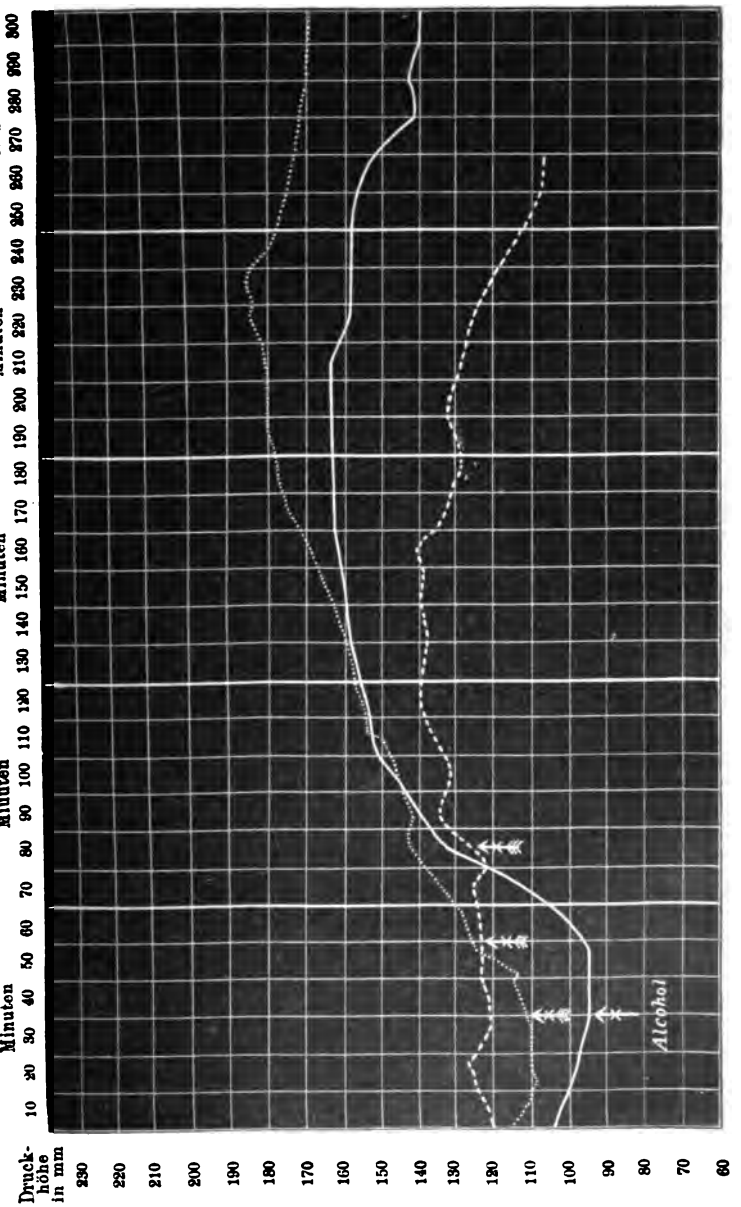
I Hund pro Kilo 2,9 ccm Alkohol absol. 48,7 % Steigerung.
II Hund pro Kilo 10 ccm Kornbranntwein 16,6 % Steigerung.
III Hund pro Kilo 2,3 ccm Alkohol absol 50,0 % Steigerung.

Kurve 1.



Derselbe Hund Versuch 22, 34, 25.
——— pro Kilo 3,3 ccm Äthyl- u. Amylalkohol 72,6 % Steigerung.
..... pro Kilo 8,3 ccm Portwein 45,9 % Steigerung.
----- pro Kilo 10,0 ccm Kornbranntwein 16,6 % Steigerung.

Kurve 2.



Erklärung der Kurven.

In den Tafeln sind die Alkoholdrucksteigerungen so eingezeichnet, daß man die in mm erfolgten Druckzu- und -Abnahmen in den einzelnen Minuten und Stunden der Versuche verfolgen kann. Die Druckkurven beginnen mit dem Anfangsdruck, d. h. demjenigen Druck, der wenige Minuten nach dem Ruhigwerden der Flüssigkeitssäule nach erfolgter Lumbalpunktion an dem Steigrohr abgelesen wurde. Aus der links befindlichen Zahlenskala kann man die jeweilige Druckhöhe in mm Wasser ersehen. Durch × ist der Zeitpunkt der Alkoholzufuhr markiert.

Tafel I enthält 3 Kurven von Versuchen (Nr. 32, 25 und 33), in denen die Drucksenkung am Schluß deutlich erkennbar war.

Tafel II enthält 3 Kurven, die von demselben Hund stammen, dem in den 3 verschiedenen Versuchen Alkohol in verschiedener Form — reiner Äthyl- und Amylalkohol, Portwein, Kornbranntwein — zugeführt wurde. Wegen Unruhe des Tieres mußten hier die Versuche zu einer Zeit abgebrochen werden, wo der Druckabfall erst begonnen hatte (Versuch Nr. 22, 25, 34).

VIII.

Aus der Nervenpoliklinik von Professor Oppenheim zu Berlin.

Zur Differentialdiagnose der extra- und intramedullären Rückenmarkstumoren.

Von

Dr. von Malaisé,

Assistenzarzt der Poliklinik.

Welch fördernden Einfluß ein therapeutischer Erfolg auf einem bis dahin für therapeutisch gänzlich aussichtslos geltenden Gebiet auf die Vertiefung und Erweiterung der Kenntnisse von einer Krankheit auszuüben vermag, das geht aus der Geschichte der Rückenmarkstumoren in eklatanter Weise hervor. Das klinische Interesse für dieses Leiden war kein sehr großes, die Literatur demgemäß nur eine spärliche, die Diagnose in vivo selten, bis der englische Chirurg den, theoretisch allerdings schon früher erwogenen und als durchführbar bezeichneten, Schritt wagt, den Tumor im Rückenmarkskanal aufsucht und — mit glänzendem — Erfolge entfernt.

Von diesem Zeitpunkt (1887) an schwillt die Literatur über dieses Leiden mächtig an und im Jahre 1898 erscheint das Werk Bruns', in welchem das Resultat dieser Erfahrungen und zahlreicher eigener Beobachtungen bereits in umfassender und eingehender Weise niedergelegt ist, bald gefolgt von einem zweiten, der speziell die Wirbeltumoren berücksichtigenden Monographie Schlesinger's.

Heute ist die Diagnostik der Rückenmarksgeschwülste erheblich ausgebaut und verfeinert. Bei der Vielgestaltigkeit des Leidens aber, bedingt einerseits durch die verschiedene Natur der Tumoren, andererseits durch die Verschiedenheit des Ausgangspunktes — Wirbelsäule, spinale Wurzeln, Häute, Mark —, ist es nicht zu verwundern, daß manches noch einer Klärung bedarf und dies nicht nur in wissenschaftlichem, sondern vornehmlich auch in praktischem Interesse. Zu diesen Punkten ist auch die Frage zu zählen, ob

sich die Geschwulst im Marke selbst oder außerhalb desselben etabliert hat, eine Frage, deren namentlich frühzeitige Entscheidung an die Diagnostik besonders hohe Anforderungen stellen kann.

Die Kompliziertheit des Krankheitsbildes, welches durch eine Geschwulst im oder am Mark verursacht wird, schließt es im vorhinein aus, daß ein einzelnes Symptom für die Art oder die Lokalisation des Tumors den strikten Nachweis liefert. So weist z. B. eine Schmerzhaftigkeit der Wirbelsäule nicht mit Bestimmtheit auf diese als den Sitz der Erkrankung hin, ebensowenig wie initiale Wurzelschmerzen für extramedullären Sitz garantieren. Vielmehr kann erst eine Summe von Symptomen und namentlich die Konstellation derselben die Entscheidung ermöglichen. Nichtsdestoweniger verdient auch das anscheinend nebensächlichste Symptom gewürdigt zu werden, besonders zur Ermöglichung einer frühzeitigen Diagnose, d. h. zu einer Zeit, in welcher bei operablen Fällen die Chancen für eine restitutio ad integrum noch möglichst große sind, in welcher aber andererseits das Leiden noch wenig Erscheinungen macht.

Es sei zunächst der äußeren Umstände gedacht, die eine richtige Diagnose resp. Differentialdiagnose verzögern und sogar unmöglich machen können. Zu diesen ist vor allem eine unvollständige Anamnese zu rechnen, falls der Kranke nicht von Anfang an unter Beobachtung stand. Indolenz und geringe Intelligenz des Kranken tragen hierzu noch wesentlich bei. Des weiteren kann Benommenheit, die eventuell durch einen gleichzeitig bestehenden Tumor cerebri oder Meningitis basilaris — falls Solitärtuberkel des Rückenmarks oder tuberkulöse Granulationen etc. an demselben vorliegen — bedingt sein kann, einer richtigen Einschätzung der durch den Tumor des Rückenmarks verursachten Erscheinungen erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Endlich ist es die Hysterie, die lange Zeit auch die durch den Rückenmarkstumor bedingten Symptome auf ihr Konto zu nehmen gezwungen sein kann, wie u. a. ein von Schultze mitgeteilter Fall in besonders anschaulicher Weise dartut.

Für den Sitz der Geschwulst resp. seinen Ausgangspunkt kann u. a. seine Art Anhaltspunkte geben, insofern diese aus weiteren, an der Körperperipherie oder an der Untersuchung zugänglichen inneren Organen (Metastasen) erschlossen werden kann. Zunächst das Karzinom, von welchem feststeht, daß es am Rückenmark nur sekundär zur Beobachtung kommt. Des weiteren wird sein Vorkommen im Marke selbst jetzt allgemein in Abrede gestellt, da

die spärlichen Beobachtungen dieses Vorkommens (Scanzoni, Chiari, Kalisko) sich als nicht einwandsfrei erwiesen haben (Schlesinger (100)). Der Schluß von einem Carcinoma uteri, recti etc. auf extramedullärem Sitz des am Rückenmark vermuteten Karzinoms ist also ein vollauf berechtigter. Daß dieser Umstand für die Differentialdiagnose wertvoll sein kann, beweisen jene Fälle von Wirbelsäulenkrebs, bei denen trotz ausgedehnter krebsiger Infiltration der Wirbelsäule keine Anzeichen für das Ergriffensein derselben bestehen, während die Symptome von seiten des Marks, eine in akuter oder subakuter Weise einsetzende Paraplegie für einen Sitz im Marke selbst zu sprechen scheinen. Nonne (8) hat in einer vor kurzem erschienenen Arbeit eine Anzahl solcher Fälle publiziert. Klinisch: Lähmung der unteren Extremitäten, dagegen keinerlei Wirbelsäulensymptome. Erst die Obduktion deckte weitgehende Destruktionen an der Columna vertebralis auf. Auch für Sarkom kann dies zutreffen. Für diese Geschwulstart liegen die Verhältnisse allerdings insofern anders, als sein intramedulläres Vorkommen, wenn auch ungewöhnlich, doch durch eine Anzahl von Beobachtungen erwiesen ist. Immerhin ist aber das intramedulläre Vorkommen des Sarkoms ein verschwindend geringes gegenüber dem extramedullären, — gilt doch das Sarkom als die häufigste Geschwulstform der Häute, — so daß die Wahrscheinlichkeit, falls Sarkom anzunehmen ist, mehr für extramedullären Sitz spricht.

Es kann davon Abstand genommen werden, die einzelnen Tumoren, deren peripheres Vorkommen einen ähnlichen Schluß gestattet, hier aufzuführen. Es erübrigt aber, die Syphilis und Tuberkulose zu erwähnen. Wird aus anderen syphilitischen oder tuberkulösen Erscheinungen, eventuell einer schweren tuberkulösen Belastung, vermutet, daß der Rückenmarkstumor gleicher Natur sei, so ist die Entscheidung, ob der Sitz intra- oder extramedullär ist, dadurch nicht wesentlich gefördert. Sie wird namentlich dadurch erschwert, daß auch bei intramedullärem Sitz der infektiösen Granulome die Häute fast immer in Mitleidenschaft gezogen sind. Ein Anhaltspunkt in dieser Richtung könnte u. U. besonders wertvoll sein, da es, wie Henneberg (11) an der Hand eines Falles bemerkt, Fälle von Rückenmarkstuberkulose gibt, die einem chirurgischen Eingriff zugänglich sind. In diesem Fall lagen tuberkulöse Granulationen vor, die von den Häuten ausgehend das Mark komprimiert, den Knochen aber intakt gelassen hatten. Ob freilich bei dem rapiden Verlauf, der meist vorhandenen tuberkulösen Allgemeininfektion und der toxischen Wirkung der Geschwulst auf

das Mark ein chirurgischer Eingriff viel Erfolg hätte, ist recht zweifelhaft. Der Sektionsbericht bestätigt dies: Totale Erweichung des Rückenmarks an der Kompressionsstelle; und dies nach nur 3wöchentlicher Krankheitsdauer.

Eher ist der Nachweis von Echinokokken oder Cysticerken resp. Bestandteilen derselben in peripher sitzenden Zysten, Pleuraexsudaten u. dgl. dazu angetan, einen Hinweis zu geben, wo der Sitz dieses unter dem Bilde eines Tumors auftretenden tierischen Parasiten im Medullarohre ist, da das Vorkommen im Marke selbst zu den größten Seltenheiten gehört.

Unter Umständen können auch andere Befunde, als peripher sitzende Geschwülste für die Differentialdiagnose zwischen intra- extramedullärem Sitz von Bedeutung sein, wenn Tumoren in Betracht kommen, die ausschließlich oder doch sehr überwiegend im Marke selbst oder außerhalb desselben aufzutreten pflegen. Hier wäre, bei okultem, d. h. nicht palpablem Magenkarzinom, eine für das Bestehen eines solchen sprechendes Verhalten des Magensaftes zu nennen, u. a. Wertvoller ist eine andere Reaktion, auf die Senator seinerzeit hinwies, und die im Nachweis von Albumosen im Harn besteht. Werden Albumosen in gewissen Mengen gefunden, so sind damit etwaige Zweifel über den Ausgangspunkt des vermuteten Tumor medullae spinalis behoben, da dies zu dem Schlusse berechtigt, daß Myelom vorliegt. Das Krankheitsbild beim Myelom kann nun durch dessen Fähigkeit, auch an der Außenseite der Dura kleine Knötchen zu bilden, durch seine Tendenz zur Auftreibung der Knochen, ja zur Bildung von Knochensubstanz ein so kompliziertes und mannigfach modifiziertes werden, daß, namentlich bei fehlenden Knochensymptomen, ein Anhaltspunkt in dieser Richtung sehr erwünscht sein kann. Häufig wird die Diagnose noch durch weitere Myelome an anderen Knochen unterstützt.

Erwähnt muß noch die Cystodiagnose werden, über welche zwar noch wenig Greifbares bekannt wurde, — soweit sie zu unserem Thema Bezug hat —, von der aber doch noch einiges erwartet werden darf. Rindfleisch (5) hat vor einiger Zeit im Anschluß an die Demonstration einiger Fälle von Rückenmarkssarkomatose die Mitteilung gemacht, daß er ein für Sarkom charakteristisches Verhalten des Liquor cerebrospinalis gefunden habe. Genauerer Bericht über diesen Befund steht noch aus.

Die Radiographie kann namentlich bei Wirbeltumoren wertvolle Aufschlüsse geben. Doch läßt dieses Verfahren auch bei diesen Fällen, wenn es sich, was Fuernrohr (3) neuerdings her-

vorhebt, um gutgenährte Personen handelt, ebenfalls bisweilen im Stich. Bei meningealen Tumoren sind die Ergebnisse der Röntgenphotographie noch sehr unzuverlässige.

Wenn nun auch Anhaltspunkte für die Art des vorliegenden Tumors für die Entscheidung des Sitzes von Wert sein können, so darf man andererseits nicht außer acht lassen, daß trotz eines an anderer Stelle nachgewiesenen Karzinoms, Sarkoms etc. oder trotz ausgedehnter tuberkulöser Erkrankung noch nicht die Garantie gegeben ist, daß der vorliegende Rückenmarkstumor gleicher Natur ist. Einige in dieser Hinsicht lehrreiche Fälle verdanken wir einer Mitteilung Nonne's. Die Autopsie eines dieser Fälle ergab neben aszendierendem Sarkom des Rückenmarks eine Carcinoma recti mit Metastasen in der Leber. Bei einem Falle Touche's ergab die Sektion Psammom, nebenbei Uteruskrebs. Ein Unikum in dieser Richtung teilt Schlesinger (98) mit: Die Obduktion deckte neben Sarkom der Dura mater spinalis nicht nur tuberkulöse Karies der Wirbelsäule auf, sondern auch noch einen verkalkten Cysticerkus in der linken Parietalwindung. Einen Beleg dafür, wie wenig zuverlässig der Schluß ist, falls Tuberkulose in Betracht kommt, bilden weitere Fälle Nonne's.[1]) In einem derselben hatte der Autor von tuberkulösen Erscheinungen auf Karies der schmerzenden und druckempfindlichen Wirbelsäule geschlossen. Es handelte sich um Sarkom. Im zweiten Fall war in Ermangelung tuberkulöser Erscheinungen und tuberkulöser Belastung Tumor angenommen worden, während die Operation Karies der Wirbelsäule aufdeckte.

Hier sei noch einiger Komplikationen Erwähnung getan, deren Auftreten bis zu einem gewissen Grade auch aufschließend wirken kann bezüglich der Frage nach dem Sitze der Geschwulst. In einer Anzahl von Fällen wurde ein Zusammentreffen von Gliosis spinalis mit Hydrocephalus internus nachgewiesen. Heubner (36) hat den Zusammenhang so zu erklären versucht, daß eine Meningitis spinalis, angeregt von der Gliose, vielleicht aber auch unabhängig von ihr, sich auf die Auskleidung der Ventrikel fortpflanzt und so den Hydrocephalus verursacht. Ähnliche Fälle haben Oppenheim[2]) und Schultze[3]) mitgeteilt. Auch Hofmann erwähnt ähnliches und führt einen einschlägigen Fall Dejerin's an. Man muß sich allerdings dabei der Tatsache erinnern, daß bei der

1) Neurol. Zentralbl. Nr. 1, 1903.
2) Archiv für Psychiatrie Bd. XXV.
3) Archiv für Psychiatrie Bd. VIII.

primären multiplen Sarkomatose des Zentralnervensystems, wenn das Gehirn mitergriffen ist, auch Hydrocephalus zur Beobachtung gelangt. Diese Fälle sind aber durch ausgedehntes Ergriffensein der Rückenmarkshäute usw. wohl charakterisiert und mit einer auch undeutlich ausgeprägten Gliosos resp. intramedullären Geschwülsten im allgemeinen nicht zu verwechseln. Liegt neben Spina bifida ein Rückenmarkstumor vor, so kann mit großer Wahrscheinlichkeit Lipom angenommen werden, wodurch Zweifel über den Sitz, ob intra- oder extramedullär, gleichfalls gehoben wären. Es ließe sich noch mancherlei hier anfügen, doch soll es vermieden werden, allzu seltene und zu komplizierte Erscheinungen weit herzuholen, da ein praktischer Wert für die Entscheidung über den Sitz des Tumors daraus doch schwerlich resultieren könnte. Desgleichen kann über allzu indifferente — d. h. für vorliegendes Thema — Momente, wie Alter, Geschlecht usw., weggegangen und die Besprechung der Symptomatologie der Rückenmarkstumoren, deren differentialdiagnostische Verwertbarkeit, angereiht werden.

Ein Symptom, welches ausschließlich den extra- oder den intramedullären Rückenmarkstumoren zukommt, so daß es als Stigma für den Sitz der Geschwulst gelten könnte, gibt es nicht. Die einzelnen Symptome sind vielmehr bei beiden Lokalisationen im wesentlichen die gleichen und erst aus ihrer Aufeinanderfolge. ihrer Dauer, der Zeit ihres Auftretens usw. ergeben sich wertvolle Abweichungen je nach dem Sitze.

Das erste Symptom, mit welchem sich das Leiden einzuleiten pflegt, ist bei extramedullärem Sitz der Geschwulst zumeist, bei intramedullärem zuweilen, der Schmerz. Und zwar sei hier zunächst von jenen Schmerzen die Rede, die durch Schädigung der hinteren Wurzeln zustande kommen und demgemäß eine radikuläre, dem Verbreitungsgebiet einer oder mehrerer übereinander liegender Wurzeln entsprechende Anordnung haben. Bei den Tumoren der Häute erklärt sich das häufige Einsetzen des Leidens mit sensiblen Wurzelerscheinungen, bekanntlich durch die Vorliebe dieser für die hinteren seitlichen Partien des Marks, also für das dem Eintritt der sensiblen Wurzeln entsprechende Gebiet. Doch ist das initiale Auftreten sensibler Wurzelsymptome nicht an diese Lokalisation gebunden, sondern es können auch bei der selteneren Lokalisation des Tumors gegenüber den vorderen Partien des Marks Kompression, Knickung usw. der hinteren Wurzeln zustande kommen. Beim Marktumor ist der Beginn mit dem genannten Symptom an die Voraussetzung geknüpft, daß sich die Geschwulst an der Peri-

pherie des Marks nahe dem Eintritt der sensiblen Wurzeln entwickelt.

Inwiefern kann nun dieser Schmerz, der wegen seiner Verbreitungsart, seiner außerordentlichen Intensität, der öfters beobachteten Remissionen, typisch genannt werden muß, für die Entscheidung zwischen intra- und extramedullären Sitz verwertet werden?

Zunächst ergibt sich, wie schon angedeutet, ein wesentlicher Unterschied in der Häufigkeit dieses Symptoms je nach der Lokalisation der Geschwulst insofern, als der Beginn mit sensiblen Wurzelsymptomen bei den extramedullären Tumoren die Regel ist, während er bei den intramedullären nur in der Minderzahl zutrifft. In der gesamten mir zur Verfügung stehenden Literatur konnte ich nur ca. 5 % extramedulläre Tumoren finden, bei welchen ein neuralgisches Vorstadium fehlte. Nach Abschluß vorliegender Arbeit wurden in allerletzter Zeit von Schultze (2) und von Oppenheim (1) einige Fälle mit fehlenden initialen Wurzelschmerzen veröffentlicht, und es dürfte sich lohnen, der Frage näher zu treten, unter welchen Umständen man ein neuralgisches Stadium vermissen wird.

In einem Falle, den Boettger und Krause (39) mitteilten, mußte die abnorme Lagerung der Geschwulst für dieses Abweichen von der Norm verantwortlich gemacht werden. Der rundliche Tumor war so gelagert, daß er weder mit vorderen noch mit hinteren Wurzeln in Berührung kam. Die Hauptbedingung für diese Eventualität ist jedenfalls eine sehr geringe Wachstumstendenz der Geschwulst in longitudinaler Richtung.

Im Fall Quensel (67) lagen die Verhältnisse weniger einfach, zumal es sich um einen extraduralen Tumor, Sarkom, handelte. Die den extraduralen Tumoren eigene Tendenz zum Längenwachstum traf hier allerdings nicht zu, indem sich der Tumor nur auf etwa 2 Segmente erstreckte. Dagegen ist aus dem Sektionsbericht folgendes zu entnehmen: „Entsprechend dem 7. und 8. Dorsalwirbelkörper fand sich eine rauhe, blutreiche, wenig feste Geschwulst von Taubeneigröße, welche der Dura hinten und seitlich aufsaß, die 7. und 8. Wurzel umfaßte und mit letzterer beiderseits ins Foramen intervertebrale hineinzog."

Diesem Befunde nach wäre eine Schädigung der Wurzeln, und damit sensible Reizerscheinungen, in zweifacher Weise zu erwarten gewesen, nämlich einmal durch die Umwucherung der Wurzeln mit Geschwulstmassen, ferner ganz besonders durch die Kompression

auf dem Wege durch die Zwischenwirbellöcher. Nun ist es aber eine bekannte Tatsache, auf die zuerst Couplard-Pasteur, dann A. Westphal und Nonne aufmerksam gemacht haben, daß eine große Widerstandsfähigkeit der spinalen Wurzeln gegenüber der Umklammerung von Geschwulstmassen besteht. Auch Oppenheim hat an der Hand eines Falles von Wirbelzertrümmerung schon auf diese Erscheinung hingewiesen und Nonne hat sie in einer Arbeit, die 1902 erschien, von neuem zu betonen Gelegenheit gehabt. Ganz besonders scheint uns dieses hohe Resistenzvermögen dem Sarkom gegenüber zu bestehen. Damit erklärt sich aber noch nicht das Ausbleiben von Wurzelsymptomen beim Durchtritt der Tumormassen durch die Zwischenwirbellöcher, da hierbei die Kompression infolge der Unnachgiebigkeit der knöchernen Unterlage eine viel intensivere sein mußte. Es finden sich allerdings die von Tumormassen passierten Intervertebralkanäle oft ausgehöhlt und erweitert; ob aber die Schonung der spinalen Wurzeln von seiten der Geschwulstmassen eine so weitgehende ist, daß eher der Knochen usuriert, als eine Wurzel geschädigt wird, ist zum mindesten zweifelhaft. Vielleicht spielt in dem konkreten Fall der Blutreichtum und die dadurch bedingte geringe Konsistenz der Geschwulst eine Rolle.

Bei einem anderen Falle (Sibelius (76)), der ebenfalls ohne sensible Wurzelerscheinungen, sondern gleich mit Steifigkeit und Schwäche in einer oberen Extremität einsetzte, war, wie aus dem Obduktionsbericht ersichtlich ist, „ein vom Periost der 1. Rippe ausgehendes Sarkom in den Wirbelkörper eingedrungen, hatte das 1. Dorsalwurzelpaar umwuchert und das Rückenmark in dieser Höhe komprimiert". Also auch hier lag wieder Sarkom vor. Lediglich als weiterer Belag für die Widerstandsfähigkeit der Wurzeln sei hier noch ein von Sailer (34) mitgeteilter Fall angeführt. In diesem hatten „einzelne vordere und hintere Wurzeln den Tumor passiert, ohne eine Spur von Druckwirkung zu zeigen".

Von ganz besonderem Interesse ist ein ebenfalls gleich mit Marksymptomen einsetzender Fall, den Oppenheim und Cassirer beobachteten, und zwar durch eine Reihe auffallender Momente: 1. lagen 2 Tumoren vor, 2. war der eine größere und tiefer gelegene Tumor vorne seitlich, der kleinere 2 cm höher gelagerte hinten am Mark gelagert; 3. war eine hintere Wurzel durch die Geschwulst hindurch zu verfolgen, während die nächsttiefere letzterer in ganzer Ausdehnung anlag.

Weiter unten soll näher auf diesen Fall eingegangen werden.

Vorher sei noch das Wichtigste aus der schon erwähnten Schultze-schen Beobachtung angeführt.

Es handelte sich um einen ca. haselnußgroßen Tumor, der hinten seitlich das Mark komprimierte. Soviel aus dem Berichte ersichtlich, war primär eine hintere Wurzel nicht in Mitleidenschaft gezogen. Ausgehend von diesem Falle hat Schultze nun für das Fehlen der Wurzelschmerzen die Hypothese aufgestellt, daß die Schmerzen deshalb nicht zustande kamen, weil eine Kompression der schmerzleitenden Bahnen die zentripetale Weiterleitung des Schmerzreizes unterbrach. Vorausgesetzt muß hierbei werden, daß sich der Tumor hauptsächlich in transversaler Richtung ausdehnt und daß bis zur völligen Kompression [1]), die nächst untere Wurzel nicht geschädigt wird. Dehnt sich der Tumor auf die nächsthöhere Wurzel aus, so ist die Kompression für die Entstehung von radikulären Schmerzen natürlich belanglos. Für die Oppenheim'sche Beobachtung ist die Schultze'sche Hypothese noch besser anwendbar. Der höher gelagerte Tumor hat seinen Sitz hinten am Mark und verhindert durch die Kompression der Hinterstränge, daß die durch den 2. Tumor ausgelösten sensiblen Reize zum Gehirn gelangen. Denn daß auch bei Sitz an den vorderen Teilen des Rückenmarksquerschnitts Wurzelschmerzen, sogar als erstes Zeichen, auftreten können, ist bekannt. Bei der Größe des zweiten Tumors ist eine Schädigung der sensiblen Wurzeln durch Knickung, Anpressung an den Wirbel usw. fast unausbleiblich. Daß die den oberen Tumor passierende hintere Wurzel keinen Schmerz auslöste, dafür findet sich zwar keine befriedigende Erklärung, doch kann es nach den oben erwähnten, die Widerstandsfähigkeit der spinalen Wurzeln betreffenden Erfahrungen weiter nicht wundernehmen.

Neben dem letzterwähnten Umstand war für die Fälle mit fehlendem neuralgischen Vorstadium in einem Falle der Umstand zutreffend, daß der Tumor keine Wurzel schädigte, während für zwei andere die Erscheinung durch die neue Theorie Schultze's eine plausible Erklärung findet.

Der geringe Prozentsatz der Fälle extramedullärer Geschwülste, die ohne Wurzelschmerzen gleich mit Marksymptomen beginnen, stempelt das neuralgische Vorstadium insofern zu einem sehr schätzenswerten differentialdiagnostischen Moment, als ein neuralgisches Vorstadium — isolierte Wurzelschmerzen — beim Mark-

1) Daß die Kompression gleich eine so vollkommene sein soll, daß nicht einige Fasern leitungsfähig bleiben, ist allerdings etwas zweifelhaft.

tumor recht selten sind. Erhöht wird sein Wert aber durch eine für das neuralgische Vorstadium der außerhalb des Marks etablierten Geschwülste, charakteristische Erscheinung, nämlich die meist lange Dauer des isolierten Bestehens. Diese beträgt meist mehrere Monate, ist aber in den einzelnen Fällen selbstredend erheblichen Schwankungen unterworfen. Während die Dauer sich bei vereinzelten Fällen nur über 4—6—8 Wochen erstreckte, sind Fälle mit jahrelanger Dauer des neuralgischen Stadiums (als einziges Krankheitszeichen) keine große Seltenheit. So berichtet Schultze über einen Fall, in welchem es 8 Jahre anhielt, einen anderen mit $2^1/_2$ jähriger Dauer, Oppenheim einen Fall mit ebenso langer Dauer. In einem Falle Quant's bestand ebenfalls jahrelang isoliert ein neuralgisches Vorstadium, in einem Falle Sachs' hielt dasselbe auch 18 Monate an und beherrschte während dieser Zeit als einziges Symptom das Krankheitsbild.

Demgegenüber ist, m. W., in der Literatur kein Fall bekannt, in welchem eine unkomplizierte Markgeschwulst als erstes Symptom über einen monatelangen Zeitraum radikuläre Wurzelschmerzen verursacht hat.

Ist dagegen ein intramedullärer Tumor durch eine ausgedehnte Leptomeningitis kompliziert, so kann dies durch die ausgedehnten Wurzelsymptome eine Diagnose des intramedullären Sitzes der Geschwulst unmöglich machen.

Schultze (2) teilt einen Fall von Gliom mit, in dem die Verhältnisse so lagen. Die Diagnose in vivo konnte nicht gestellt werden. Auch Hahn (28) berichtet über einen ähnlich gelagerten Fall.

Was das diesbezügliche Verhalten der Wirbeltumoren angeht, so kann bei ihnen, falls die Destruktion des Knochens anfangs latent bleibt, ebenfalls das Leiden mit Wurzelschmerz einsetzen. Derselbe ist dann meist sehr stark prononziert und kann, was das Wichtigste ist, wie beim Tumor der Häute, auch über längere Zeit isoliert bestehen.

Faßt man das Vorstehende zusammen, so gelangt man zu dem Schlusse, daß das monate- oder jahrelange isolierte Bestehen von Wurzelschmerzen ein nahezu ausschließlich den Tumoren mit extramedullärem Sitze zukommendes Verhalten ist. Das Fehlen eines neuralgischen Vorstadiums macht einen intramedullären Sitz wahrscheinlich, spricht aber nicht absolut gegen einen Tumor der Häute (oder der Wirbelsäule).

Diese radikulären Schmerzen können nach einiger Zeit im

weiteren Verlaufe des Leidens sistieren, was mit der völligen Zerstörung der befallenen Wurzel eintreten wird (Schultze), insofern natürlich — was bei starkem Längenwachstum zu befürchten ist — die Geschwulst keine weiteren sensiblen Wurzeln in Angriff nimmt. Treten, falls letzteres nicht zutrifft, Schmerzen auf, so verdanken diese ihre Entstehung meist der Reizung intraspinaler Fasern. Demgemäß entbehren sie der radikulären Anordnung und treten peripherwärts auf. Diese Schmerzen fehlen, die Gliose ausgenommen, fast niemals im Verlaufe intramedullärer Geschwülste. Vielmehr treten sie hierbei häufig in großer Intensität auf und erstrecken sich oft über den ganzen Körper, so daß jede Bewegung, in manchen Fällen selbst die leiseste Berührung, Schmerz auslösen kann. Indes ist diese Erscheinung später auftretender Schmerzen auch bei extramedullären Geschwülsten keine Rarität. Immerhin scheint es aber, daß sie nicht mit der Regelmäßigkeit beobachtet werden, wie beim Marktumor, daß sie selten sehr hohe Grade erreichen, endlich, daß sie mehr passagerer Natur sind. Man kann also dahin resümieren, daß ein völlig schmerzloser Verlauf, falls Gliose auszuschließen, im allgemeinen gegen Marktumor spricht.[1])

Bleibt ein nicht zu rasch wachsender Tumor auf die Vorderhörner beschränkt und erfolgen keine, auch sensible Partien in Mitleidenschaft ziehende Blutungen etc., so muß man allerdings auch einen schmerzlosen Verlauf u. a. gewärtigen. Die bei genannter Lokalisation zutage tretenden Symptome sind aber so prägnante, daß, wenn man sich über das Vorhandensein eines Tumors einmal im klaren ist, die Frage, ob intra- oder extramedullär, keine Schwierigkeiten mehr bereitet.

Beiläufig mag noch bemerkt werden, daß auch die Gliose mit hochgradigen, anhaltenden und sehr ausgedehnten Schmerzen einhergehen kann. So erwähnt u. a. Kuntz einen Fall, in welchem 3 Jahre lang Schmerzen in einer oberen Extremität bestanden hatten, die sich später auch auf die andere erstreckten.

---

1) Daß diese, durch Reizung intraspinaler Bahnen verursachten Schmerzen, — gleiche Lokalisation des Tumors vorausgesetzt — in einem Falle fehlen, im anderen vorhanden sind, ist eine überraschende Tatsache, die m. E. in erster Linie davon abzuhängen scheint, ob die Geschwulst sehr rasch wächst (in transversaler Richtung), oder sich nur langsam vergrößert, mit anderen Worten, ob die Kompression eine mehr brüske oder allmähliche schonendere ist. Für diese Art Schmerzen kann die neue Schultze'sche Theorie kaum herangezogen werden, denn bis es zu einer vollständigen Leitungsunterbrechung der schmerzleitenden Bahnen kommt, ist ja reichlich Zeit und auch Anlaß zur Entstehung von Schmerzen gegeben.

Auch die Wirbelsäule ist bei den Tumoren des Rückenmarkes oft der Sitz erheblicher Schmerzen. Obwohl der Grad derselben nicht immer im Einklang steht mit der Beteiligung der Wirbelsäule an dem Prozesse, so erfährt die Differentialdiagnose doch häufig eine Förderung durch das Symptom. Mit den Wirbelsäulenschmerzen seien auch gleich die objektiven Veränderungen an der Columna vertebralis besprochen, die im Verlaufe der Rückenmarksgeschwülste zur Beobachtung gelangen.

Bei den Schmerzen muß zunächst zwischen einer diffusen, größere Abschnitte der Wirbelsäule betreffenden und einer zirkumskripten, auf einen oder zwei benachbarte Quer- resp. Darmfortsätze beschränkten Schmerzhaftigkeit unterschieden werden. Ein weiterer Unterschied besteht insofern, als spontane Schmerzhaftigkeit bestehen kann, oder der Schmerz erst durch Bewegungen, Erschütterungen, Druck auf die Wirbel oder plötzliche Belastung usw. verursacht wird.

Es ist das Nächstliegende, die stärksten subjektiven und objektiven Symptome von jenen Tumoren zu erwarten, die ihren Ausgangspunkt von den Wirbelknochen nehmen. In der Tat geht auch die Mehrzahl der Wirbeltumoren mit Schmerzen an der Wirbelsäule, weniger oft spontan als auf direktem Druck oder bei Bewegungen, einher. Indes findet ein Abweichen von dieser Norm nach zweierlei Richtung statt: einmal kommt es nicht zu selten zur Beobachtung, daß die Wirbelsäule, d. h. einzelne Wirbel, schon einer ausgedehnten Destruktion verfallen ist, ohne daß bis zum Ende Schmerzen auf diesen Prozeß hingewiesen hätten. Böttiger, Nonne, Thomas u. a. haben solche Fälle mitgeteilt. Vermißt man bei einem Tumor, bei dem Destruktion und damit Schmerzhaftigkeit der Wirbelsäule seiner Art nach erwartet werden muß, diese Symptome, so kann dies eine Diagnose zum mindesten ins Wanken bringen. Diesen Fällen, bei welchen die Wirbelsäule trotz ausgedehnter Erkrankung äußerlich intakt erscheint, stehen andere gegenüber, bei welchen oft recht beträchtliche Wirbelsäulensymptome bestehen, obwohl der Tumor mit dem Knochen gar nicht in direktem Kontakte steht, geschweige denn ihn usuriert.

Hochgradige Schmerzen an der Wirbelsäule kommen bei unkomplizierten Marktumoren nicht zur Beobachtung, Steifigkeit dagegen und Schmerzhaftigkeit bei Bewegungen der — namentlich difformen — Wirbelsäule ist auch bei intramedullärem Tumor nicht auszuschließen. In unkomplizierten Fällen, sage ich, denn ist die Meninx mitergriffen, so können natürlich sehr heftige Wirbelsäulen-

symptome bestehen, wie z. B. in einem Falle Schultze's. Aber es ist da nicht mehr von einem intramedullären Tumor sensu strictiori die Rede, da ja nicht dieser, sondern die „extramedulläre Komplikation" die Erscheinung hervorruft. Und daß Tumoren der Häute, namentlich extradurale, heftigen Wirbelsäulenschmerz, der im letzteren Fall auch umschrieben auftritt, erzeugen können, ist bekannt. Das Resumé ist also folgendes: Eine umschriebene Schmerzhaftigkeit der Wirbelsäule findet sich in erster Linie bei Tumoren, die von letzterer ihren Ausgang nehmen (können hierbei aber auch fehlen); dann aber auch bei Geschwülsten der Häute, insbesondere extraduralen. Bei intramedullärem Sitz der Geschwulst kommt sie indessen in ausgesprochener Weise nicht zur Beobachtung. Bis hierher ist also der differentialdiagnostische Wert des Symptoms nicht anzuzweifeln. Dagegen kann der diffusen Schmerzhaftigkeit der Wirbelsäule keine differentialdiagnostische Bedeutung beigelegt werden, insbesondere wenn Difformitäten an der Columna vertebralis vorliegen. Letztere haben die verschiedenartigsten Entstehungsursachen. Besteht eine spitzwinklige Kyphose, so ist die Situation damit im allgemeinen völlig geklärt: Es liegt entweder tuberkulöse Karies oder Karzinom der Wirbelsäule vor, also jedenfalls ein Prozeß am Knochen. Schlesinger, der in Wirbeltumoren wohl die größte Erfahrung hat, hat allerdings einen Fall von spitzwinkliger Kyphose bei einem unkomplizierten meningealen Tumor gesehen, der auf den Knochen nicht übergegriffen hatte. Der Fall ist aber jedenfalls ein Unikum, mit dem nicht gerechnet zu werden braucht. Runde Kyphosen, Kyphoskoliosen etc. kommen bei extra- und intramedullärem Sitze vor, bei der Gliose, wie bekannt, oft in sehr hohem Grade. Des weiteren vermögen Tumoren der Häute Wirbelsäulenverkrümmungen, namentlich seitliche, zu provozieren. Oppenheim (21) beobachtete in zwei später operativ behandelten Fällen extramedullärer Tumoren sich eine Skoliose entwickeln, und zwar nach der Seite der Geschwulst. In diesen Fällen ist die Entstehung der Verkrümmung jedenfalls auf das Bestreben der Kranken zurückzuführen, die Wirbelsäule zu entspannen, d. h. ihr die Stellung zu geben, in welcher die Schmerzen am geringsten sind. Nach Entfernung der Geschwulst kann sich die Skoliose, wie Oppenheim konstatierte, wenigstens zum Teil wieder ausgleichen.

Bei Beurteilung namentlich geringerer Grade von Wirbelsäulenverkrümmung hinsichtlich ihrer Verwertbarkeit bei schwankender Diagnose des Sitzes der Geschwulst ist also jedenfalls

einige Reserve zu empfehlen. Spitzwinklige Kyphosen sprechen absolut für einen Knochenprozeß — daran vermag auch die oben angeführte vereinzelte Beobachtung nichts zu ändern. Lassen sich Dislokationen von Wirbelbestandteilen nachweisen (Dorn- resp. Querfortsätze oder Teile eines Wirbelbogens), so sind Zweifel über die Lokalisation der Geschwulst damit natürlich gehoben.

Bevor zur Besprechung des Krankheitsverlaufes übergegangen wird, möge noch eine Erörterung der Frage gestattet sein, wie sich die sensiblen und motorischen Bahnen verhalten, je nachdem sie einer Kompression durch den Tumor ausgesetzt sind, oder direkt durch einen solchen irritiert werden.

Zunächst ist zu konstatieren, daß die Anordnung der durch eine Geschwulst verursachten sensiblen Ausfallserscheinungen, insofern es sich um Marksymptome handelt, eine segmentäre ist. Selbst die Gliose, welche infolge einer gewissen Regelmäßigkeit in der Lokalisation des Krankheitsprozesses hinsichtlich der Sensibilitätsstörungen charakteristisch genannt werden kann, macht, wie Schlesinger (102) hervorhebt, nur in den seltensten Fällen eine Ausnahme. Als derartige Abnormitäten führt genannter Autor eine gliederweise, oder, was nur in ganz vereinzelten Fällen beobachtet wurde, eine spiralförmige Anordnung der sensiblen Ausfallserscheinungen an. Dieses Symptom muß nun allerdings als Monopol der Gliose anerkannt werden, ohne daß es aber bei seiner ungeheuren Seltenheit differentialdiagnostisches Interesse beanspruchen könnte.

Die Begrenzung der sensiblen Symptome bietet keinerlei markante Abweichungen, je nach dem Sitz des Tumors. Die anästhetische Zone kann sowohl beim Marktumor wie beim extramedullären von einer schmalen hyperästhetischen Zone überdacht sein, die hier wie dort aber häufig auch vermißt wird.

Ein Symptomenkomplex, welcher mehr Berücksichtigung bei der Entscheidung des Sitzes der Geschwulst verdient, ist die dissoziierte Empfindungslähmung, eine Erscheinung, welche bei jeweiliger Berücksichtigung der zeitlichen Umstände ihres Auftretens und ihrer Nebenerscheinungen die Situation oft mit einem Schlage klärt. Sie stellt eines der Kardinalsymptome der Gliose dar, wird aber auch nicht zu selten bei meningealen und Wirbeltumoren [1]) beobachtet. Wie das Zustandekommen der dissoziierten Empfindungslähmung bei Kompression von außen her zu erklären ist, ist eine

1) Böttiger, Thomas u. a.

nicht immer leicht zu beantwortende Frage. Nimmt man an, daß die Temperatur- und Schmerzgefühl leitenden Bahnen im Seitenstrang nach dem Zentrum aufsteigen und erkennt die Hinterstränge als Bahn für das Muskelgefühl an, so ist die Möglichkeit einer isolierten Schädigung der erstgenannten Empfindungsqualitäten zuzugeben, wenn das Mark von hinten und seitlich komprimiert wird. Ist aus einer Beschränkung der dissoziierten Empfindungslähmung auf einen, der Segmenthöhe der Kompression entsprechenden, Körperbezirk, auf eine Schädigung des Hinterhorns zu schließen, so kommt einem bei der Erklärung dieser Erscheinung vielleicht die Erfahrung zu Hilfe, daß bei Kompression von außen her zuerst und am meisten die zentral gelegenen (und gegenüber liegenden) Teile des Marks zu leiden pflegen. Indes kann man sich nicht des Zweifels erwehren, ob hierfür lediglich mechanische und nicht vielmehr weit kompliziertere Momente — auf dem Gebiete der Blutversorgung u. s. f. — in erster Linie in Betracht kommen.

Einen gewissen Anhaltspunkt gibt auch die Lokalisation der dissoziierten Empfindungslähmung: handelt es sich um Gliose, so wird die dissoziierte Anästhesie — als Ausdruck der Hinterhornerkrankung — meist eine homolaterale sein und in der Regel den Arm betreffen. Ist sie dagegen das Resultat einer Kompression, so ist sie gewöhnlich durch Läsion der Seitenstränge bedingt und tritt demgemäß am gekreuzten Beine auf.

Jedenfalls ist ein Überwiegen im Vorkommen der dissoziierten Empfindungslähmung bei Sitz der Geschwulst im Marke zu konstatieren. Freilich kann sie hierbei auch fehlen. Einen in mannigfacher Hinsicht [1]) interessanten Fall teilten zwei französische Autoren [2]) mit, bei welchen die partielle Empfindungslähmung in ungewohnter, wenn man so sagen darf, „umgekehrter" Weise zum Ausdruck kam. Der betreffende Patient zeigte nämlich in den oberen Extremitäten taktile Anästhesie bei erhaltenem Schmerz- und Temperaturgefühl. Es lagen 3, in den weißen Strängen gelegene, Gliome vor.

Was die motorischen Bahnen betrifft, so erübrigt noch eine kurze Besprechung der motorischen Wurzelsymptome. Der Umstand, daß erfahrungsgemäß erst der Ausfall von zwei oder drei übereinander gelegenen Wurzeln deutliche Erscheinungen hervorzurufen vermag, bedingt es, daß motorische Wurzelsymptome, zumal

1) Auch in Hinsicht auf die Mann'sche Theorie von der Leitung des Tastsinnes.

2) Patoir et Raviart.

Lähmungen, eher bei extramedullären, speziell extraduralen Tumoren vorkommen, als bei Markgeschwülsten. Namentlich die extraduralen Geschwülste sind es, die bei ihrer Neigung zu beträchtlicher Längenausdehnung ausgedehnte Wurzelzerstörungen verursachen. Beherrschen motorische Wurzelsymptome längere Zeit das Krankheitsbild und werden in relativ kurzer Zeit eine immer größere Zahl von vorderen Wurzeln in den Prozeß mit einbezogen, so ist dies gegen intramedullären Sitz[1]) wohl verwertbar. Sensible Erscheinungen können dabei fehlen. Häufiger, weil schon durch geringere Anzahl lädierter Wurzeln hervorzurufen, als Lähmungserscheinungen, sind Reizerscheinungen in den vorderen Wurzeln. Ihr Vorkommen ist bei extramedullären Tumoren häufiger zu beobachten, als wenn der Tumor im Mark sich etabliert hat, und es sprechen Muskelkrämpfe und dergleichen mehr für erstere Lokalisation.[2]) Aber auch bei Markgeschwülsten kommen motorische Reizerscheinungen oft in recht ausgesprochener Weise zur Beobachtung, was um so leichter erklärlich, als sie auch durch Reizung intraspinaler Bahnen auslösbar zu sein scheinen. Roux und Paviot (89) teilen u. a. einen Fall von Gliom mit, bei welchem schon leiseste Berührung heftige Muskelkontrakturen verursachten, ohne daß in der Mitteilung eine Notiz über ein eventuelles Ergriffensein der Häute enthalten wäre.

Ähnliches gilt, was Schultze ebenfalls hervorhebt, von den Spasmen, die bei extramedullären Geschwülsten sehr häufig zu finden sind. Da jedoch für dieses Symptom ein anatomisch und physiologisch einigermaßen abgrenzbares Gebiet im Rückenmark verantwortlich gemacht werden kann — die Pyramiden —, so ist die Möglichkeit, daß eine Markgeschwulst bei entsprechender Lokalisation auf dem Querschnitt, das gleiche, ja in sehr hohem Grade bewirken kann, zugegeben. Diese theoretischen Erwägungen finden ihre praktische Bestätigung durch zwei Fälle, die wir der Mitteilung Kienböck's (85) verdanken. Es handelt sich in beiden um Gliose: der erste begann vier Jahre vor dem Exitus mit spastischen Erscheinungen in den oberen Extremitäten und spastischem Gang, der andere zeigte ebenfalls initial und jahrelang anhaltend das letztgenannte Symptom.

Waren Wurzelsymptome, sensible oder motorische, vorhanden

1) Die Komplikation einer Leptomeningitis wieder ausgeschlossen.

2) Die Seltenheit dieses Symptoms stellt freilich seinen differentialdiagnostischen Wert sehr in Frage.

so reiht sich im weiteren Verlauf des Leidens bei beiden Lokalisationen ein weiterer Komplex von Erscheinungen an, die ihre Ursache in einer Schädigung des Markes haben. Aber es tritt auch hierbei eine gewisse Verschiedenheit hervor, je nach dem Sitze der Geschwulst, die zwar nicht immer vorhanden oder nur verschwommen angedeutet sind, und auch wieder nicht ausschließlich dieser oder jener Lokalisation zukommen. Zunächst fällt es auf, daß bei Tumoren außerhalb des Marks, vornehmlich den meningealen Tumoren, wie schon die Wurzelsymptome, so auch die ersten Marksymptome unilateral auftreten. Auch Wirbeltumoren können dieses Verhalten einhalten, doch ist es hier nicht die Regel. Beim Marktumor aber kann ein, namentlich länger prosistierendes, unilaterales Auftreten der Marksymptome als Seltenheit bezeichnet werden. Es ist dies auch nicht zu verwundern, denn ein intramedullärer Tumor wird bei seinem Wachstum über kurz oder lang die Medianlinie überschreiten, ganz abgesehen davon, daß sehr häufig durch Blutungen, oder aber nur durch die entzündlichen Prozesse im Mark, welche seine Entwicklung begleiten, Bezirke der anderen Rückenmarkshälfte in Mitleidenschaft gezogen werden. Ganz anders liegen die Verhältnisse beim Tumor der Häute. Seine Vorliebe, sich an den seitlichen Rückenmarkspartien, speziell hinten seitlich zu etablieren, erklärt auch das meist einseitige Auftreten der Wurzel und der Marksymptome bis zur völligen Querschnittsunterbrechung.

Aus dieser Gepflogenheit der extramedullären Geschwülste folgt noch eine weitere Tatsache, nämlich das weit überwiegende Vorkommen der Brown-Séquard'schen Halbseitenläsion bei genannter Lokalisation der Geschwulst. Fälle, in welchen die Halbseitenläsion durch einen Marktumor hervorgerufen war, sind nicht viele bekannt, außerdem aber sind sie noch dadurch charakterisiert, daß sie meist von sehr geringer Dauer waren.

Solche Fälle wurden von Henneberg (56) und L. R. Müller (82) mitgeteilt. Im letzteren Falle lag ein Solitärtuberkel vor, der laut Obduktionsbericht das oberste Brustmark in der Höhe des II. Dorsalsegments in der rechten Hälfte eingenommen hatte. In der linken Hälfte bestanden außer leichter Stauung keine Veränderungen. Im Falle Henneberg war es ein Gliasarkom, das durch sein Beschränktbleiben auf eine Rückenmarkshälfte zur Halbseitenläsion geführt hat.

Die Krankheitsdauer des ersten Falles betrug 5 Wochen, während der zweite Fall innerhalb 6 Wochen zum Exitus kam.

Das einseitige Auftreten der Symptome, namentlich wenn nach unilateralen Wurzelsymptomen die Marksymptome in gleicher Weise auftreten, ebenso die Brown-Séquard'sche Halbseitenläsion, wenn sie sich noch dazu über längere Zeit erhält, sind Symptome, deren Auftreten sehr entschieden für extramedullären Sitz der Geschwulst sprechen.

Die einzelnen Stadien, die beim extramedullären Tumor im Krankheitsverlaufe unterscheidbar sind, wurden bereits erwähnt. Was die zeitliche Aufeinanderfolge derselben anlangt, so läßt sich auch in dieser Hinsicht ein gewisser, häufig wiederkehrender Typ erkennen. Nach meist langem, isolierten Bestehen des (unilateralen) Wurzelstadiums folgt das der (ebenfalls meist einseitigen) Markkompression, welches seinerseits, wie Oppenheim hervorhebt, meist rasch in das Stadium der völligen Querschnittsunterbrechung übergeht. Diese einzelnen Phasen des Leidens sind in der allergrößten Mehrzahl der Fälle lückenlos aneinander gereiht, der Verlauf ist ein stetig progredienter, nicht sprunghafter, sondern es ist in jedem Fortschritt des Krankheitsprozesses lediglich die notwendige Konsequenz der allmählichen Größenzunahme der Geschwulst zu sehen.[1]) Daraus resultiert, daß einzelne Symptome resp. Symptomenkomplexe zeitlich an gewisse Stadien der Krankheit gebunden sein müssen.

Beim Marktumor ist dies nun nicht der Fall, der Verlauf ist ein regelloserer, gerade durch das Auftreten unvorhergesehener und überraschender Zwischenfälle charakterisierter. Natürlich ist dies nicht in allen Fällen intramedullärer Geschwülste zu erwarten, wie sich überhaupt kein Krankheitsbild weniger eignet, in eine starre Form gepreßt zu werden, als das so komplizierte der Rückenmarksgeschwülste. Wie schon aus der Möglichkeit eines neuralgischen Vorstadiums hervorgeht, ist auch beim Marktumor eine Unterscheidung einzelner Stadien zuweilen durchführbar. Aber im weiteren Verlauf kommt die Neigung zu sprunghafter Entwicklung doch wieder zum Durchbruch. Sowohl hierfür als auch zur Erklärung des Umstandes, daß bei intramedullärem Sitz jedes Symptom initial aufzutreten vermag, muß man sich die Tatsache vergegenwärtigen, daß bei dieser Lokalisation eben von Anfang an das Mark der geschädigte Teil ist und daß diese Schädigung über-

1) Ausnahmen sind die bei malignen Tumoren und infektiösen Granulomen zuweilen proakut auftretenden totalen Querschnittsunterbrechungen, die ihre Erklärung z. T. in einer Toxikämie, z. T. in ohne ersichtliche Ursache auftretenden ausgedehnten Querschnittserweichungen finden.

dies eine radikalere sein muß, als wie bei selbst vorgeschrittener Kompression von außen her. Infolgedessen kann ein Marktumor auch schon nach kurzem Bestehen eine sehr extensive Wirkung entfalten, was keineswegs mit einer kürzeren Krankheitsdauer zusammenhängt. Nach den Berechnungen Schlesinger's beträgt diese nämlich für die intramedullären Geschwülste im Mittel 17 Monate, für extra- und intradurale dagegen 13, resp. 26 Monate.

Die Ursache der bei intramedullärem Sitz häufig beobachteten Zwischenfälle ist bekannt; sie liegt in den mit dem Wachstum der Geschwulst verbundenen entzündlichen Prozessen und Blutungen, — Erscheinungen, die bei Kompression von außen ungleich seltener sind. Am evidentesten kommen diese sekundären Prozesse natürlich zum Ausdruck, wenn sie, was gerade bei Marktumoren recht häufig, die Hals- resp. Lendenanschwellung betreffen.

Bei dieser Lokalisation kommt auch ohne Blutungen usw. der Unterschied zwischen extra- und intramedullärem Sitz besonders zur Geltung. Sind z. B. die Vorderhörner exklusiv betroffen, — die graue Substanz ist ja ein Prädilaktionsort für die Entstehung von Tumoren — so ist das Krankheitsbild ausschließlich durch eine von Anfang an rapid fortschreitende degenerative Atrophie beherrscht, wie es in diesem Grade durch extramedulläre Tumoren nicht verursacht werden kann.[1])

Hier sei noch auf einzelne Symptome hingewiesen, die ausnahmsweise auch bei extramedullärem Sitz frühzeitig auftreten können. Hierzu ist die Ataxie zu rechnen. Indes ist das Symptom äußerst selten und lediglich in dem Sinne hier angeführt, daß die gelegentliche intiale Beobachtung kein Grund ist, die Diagnose des extramedullären Sitzes ins Wanken zu bringen. Wie Oppenheim (1) weiterhin in seiner Abhandlung über „den abdominalen Symptomenkomplex" an der Hand einschlägiger Fälle nachweist, kann unter Umständen auch eine degenerative Bauchmuskellähmung das erste Krankheitszeichen extramedullärer Geschwülste abgeben, und zwar ohne daß etwa ein langgestreckter extraduraler Tumor eine große Zahl vorderer Wurzeln zerstört. Die Erscheinung kann durch einen Tumor des unteren Dorsalmarks hervorgerufen, erklärt aber nur dadurch werden, daß die Bauchmuskeln, auch

1) Durch Zerstörung mehrerer vorderer Wurzeln, durch eine flächenhaft ausgedehnte extradurale Geschwulst kann event. auch ein ähnlicher Symptomenkomplex provoziert werden. Wie aber Bruns schon in seinem mehrfach zitierten Werke hervorhebt, sind hierbei Störungen der elektrischen Erregbarkeit und solche trophischer Natur lange Zeit zu vermissen.

wenn nicht alle an ihrer Innervation beteiligten unteren Dorsalwurzeln zerstört resp. leitungsunfähig sind, nicht in einzelnen Muskelsegmenten sondern in toto gelähmt sind.

Noch eines weiteren Umstandes sei Erwähnung getan, der auch manchmal dazu beitragen kann, einen Marktumor von einer Geschwulst der Häute oder der Wirbel zu unterscheiden. Es sind dies Besserungen des Leidens, Stillstände, Remissionen, Schwankungen u. s. f. Wie im voraus bemerkt sei, sind dies Erscheinungen, wie sie die Markgeschwülste nicht allzu selten aufweisen. Remissionen beobachtet man weiterhin im neuralgischen Stadium der extramedullären Tumoren, ja sie sind für diese Krankheitsetappe bis zu einem gewissen Grade sogar charakteristisch. Ist die betroffene sensible Wurzel zerstört, so kann es eine Zeitlang dauern, bis deutliche Marksymptome auftreten, — eine Zeit, die als Stillstand des Leidens imponieren kann, von einem Kundigen aber nicht so aufgefaßt werden wird.

Was das diesbezügliche Verhalten des Marktumors anlangt, so sei dies durch die Krankengeschichte eines Patienten von Sänger (96) — es handelte sich um Gliom — illustriert. Die Kranke zeigte im Anschluß an ein Wochenbett Schwäche im linken Bein, Schmerzen vom Rücken nach den Knien ausstrahlend. Im weiteren Verlauf: Gehen und Stehen erheblich erschwert, zeitweilig Blasen-Mastdarmstörungen, aufgehobene Sehnenreflexe an den unteren Extremitäten, Sensibilitätsstörungen etc. Nach Verordnung von Ruhe und Sitzbädern war Patient nicht nur von den Schmerzen befreit, sondern auch das Gehen war erheblich gebessert und Blase und Mastdarm funktionierten wieder normal.

Für diesen Fall und ähnliche dürfte die Resorption einer Blutung, die entweder ins Mark oder in die Geschwulst erfolgte, die Ursache der Erscheinung abgeben. Ein derartiges „regressives" Verhalten wird man bei Geschwülsten der Häute und Wirbel nicht zu erwarten haben. Henschen (33) berichtet allerdings über einen Fall, der eine Ausnahme von dieser Regel zu machen scheint.

Bei seinem Kranken hatten sich im Verlauf einiger Jahre alle Symptome einer fortschreitenden Markkompression eingestellt, Anästhesie am linken Arm, später Parese der linken Seite, endlich Blasen-Mastdarmstörungen und okulopupilläre Symptome. Nun begannen aber die Symptome in umgekehrter Reihenfolge wieder zu schwinden bis zur völligen Wiederherstellung des Patienten. Spondylitis und Syphilis waren mit Bestimmtheit auszuschließen,

dagegen fanden sich an verschiedenen Stellen der Körperperipherie multiple Pseudoneurome.

Der ganze Verlauf zwang also zu der Annahme, daß der zweifellos vorliegende Rückenmarktumor infolge Kompression oder Anämie einer repressiven Metamorphose verfallen war, was dadurch noch an Wahrscheinlichkeit gewann, daß das Gewebe der peripheren Geschwülste, mit denen der Rückenmarktumor seiner Natur nach identisch angenommen werden kann, sich ebenfalls als sehr hinfällig erwies.

Dieses Ereignis ist jedenfalls als Kuriosum zu bezeichnen, und man wird bei der Differentialdiagnose gut tun, im allgemeinen nicht mit der Möglichkeit eines so ausgesprochenen regressiven Verhaltens der extramedullären Tumoren zu rechnen.

Dagegen findet man auch bei dieser Lokalisation Schwankungen in der In- und Extensität einzelner Symptome, speziell der sensiblen Ausfallserscheinungen. Diese, übrigens seltene, Escheinung war u. a. auch in einem von Eskridge mitgeteilten Falle zu beobachten. Das Krankenjournal weist folgende Notiz auf: „Nach oben bis zum 8. Interkostalraum ist das Tastgefühl aufgehoben, aber fortwährend wechselnd, in einer eben noch anästhetischen Zone wird wieder gefühlt." Der Autor führt dieses Symptom auf Schwankungen in der Kompression durch umschriebenes subdurales Ödem zurück. Man wird also, abgesehen vom neuralgischen Studium, Remissionen, Besserungen usw. im Verlauf der extramedullären Tumoren nicht zu erwarten haben; werden Schwankungen beobachtet, so betreffen sie nicht das ganze Krankheitsbild, sondern einzelne Symptome, anscheinend mit Vorliebe solche auf sensiblem Gebiete.

Noch einmal sei endlich auf die hervorragende Bedeutung hingewiesen, die einer jedesmaligen Berücksichtigung der zeitlichen Verhältnisse des Auftretens der einzelnen Symptome und der begleitenden Umstände für die Entscheidung der Frage nach dem Sitze resp. Ausgangspunkte des Tumors beigelegt werden muß. Meist kommt ihr mehr Wert zu, als dem einzelnen Symptom an sich. So kann, um nur einige Beispiele anzuführen, eine dissoziierte Empfindungslähmung bei jedem Sitz der Geschwulst auftreten. Ist es aber das erste Symptom, so hat es eine ausschlaggebende Bedeutung für die Differentialdiagnose. Ähnlich ist es mit Knochensymptomen an der Wirbelsäule: Wie in dem betr. Abschnitt dargelegt, sind auch diese kein ausschließlich den Wirbeltumoren zukommendes Symptom. Leitet sich aber das Krankheits-

bild damit ein, so ist die Wahrscheinlichkeit zum mindesten groß, daß der Prozeß vom Wirbelknochen seinen Ausgang genommen hat usw.

Wie aus dem Vorstehenden hervorgehen dürfte, ergeben sich im Verlaufe in der Symptomatologie der Rückenmarkstumoren je nach dem Sitze doch mancherlei markante Abweichungen. Wenn trotzdem durch besondere Komplikationen wie die diffuse Sarkomatose der Häute, multipel auftretende Geschwülste, oder extramedulläre Tumoren, die ins Mark hineinwuchern, der Differentialdiagnose noch unüberwindliche Schwierigkeiten bereitet werden, so sind dies glücklicherweise jene Fälle, bei denen infolge ihrer therapeutischen Aussichtslosigkeit an einer Frühdiagnose weniger gelegen ist.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, meinem sehr verehrten Chef, Herrn Professor Oppenheim, für die Anregung zu dieser Arbeit und das ihr jederzeit entgegengebrachte gütige Interesse meinen verbindlichsten Dank zu sagen.

Literatur.[1])

1. Oppenheim, H., Über den abdominalen Symptomenkomplex bei Erkrankungen des unteren Dorsalmarks etc. D. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. XXIV.
2. Schultze, F., Diagnostik und operative Behandlung der Rückenmarkstumoren. Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. Bd. XII Heft 1.
3. Fürnrohr, W., Rückenmarks- und Wirbelerkrankungen. D. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. XXIV.
4. Nonne, Über akute Querlähmung bei malignen Neubildungen der Wirbelsäule etc. Berl. klin. Wochenschr. 1903 Nr. 32.
5. Rindfleisch, Über 3 Fälle von diffuser Sarkomatose der weichen Rückenmarkshäute. Sitzungsber. d. Vereins f. wissenschaftl. Heilk. in Königsberg, ref. in d. D. med. Wochenschr.
6. Spillmann et Hoche, Paraplégie imcomplête cervicale par tumeur gliomat. etc. Nouv. Iconographie de la Salp. 1903.
7. Spiller, Hendriksen, A report of two cases of mutiples sarcomatosis etc. and of one case of intramed. primary sarcoma.
8. Nonne, Fälle von Wirbeltumoren. Neurol. Zentralbl. 1903 Nr. 9.
9. Senator, 2 Fälle von Rückenmarksarkom. Charité Annal. 1903 Bd. 27.
10. Putnam-Kraus, Sarcoma of the third cervic. segment. Americ. Journ. of medic. sciences. 1903 January.
11. Henneberg, Über Kompressionsmyelitis und zentrale Nekrose des Rückenmarks. Sitzungsber. d. Berl. Ges. f. Psychiatr. u. Nervenheilk. Ref. Zentralbl. f. Psychiatr. u. Nervenheilk. 1903 p. 335.
12. Hirtz et Delamare, Compression de la moëlle dorsale. Neurolog. Zentralbl. 1903 p. 930.
13. Sweatalski, Über wahre Neurone des Rückenmarks etc. Neurol. Zentralbl. 1903 Nr. 19.

1) Einzelne Fälle, die mir weder im Original noch in einem die wünschenswerten Details enthaltenden Referate zugänglich waren, sind nicht angeführt. Das Verzeichnis reicht bis zum Jahre 1898 zurück, da die Literatur bis zu diesem Zeitpunkt schon bei Schlesinger und Bruns zusammengestellt ist.

14. Thorburn and Gardner, A case of tumor of the axes. Brain 1903.
15. Nonne, Karies der Halswirbelsäule etc. Neurol. Zentralbl. 1903 Nr. 1.
16. Balley, Successfull Laminectomie for spinal cord tumor. Journ. of Nervous and Ment. Diseases. II 1903.
17. Henschen und Lenander, Rückenmarkstumor mit Erfolg exstirpiert. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. X p. 673.
18. Meyer, Zur Kenntnis der Rückenmarkstumoren. D. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. XXII Heft 3, 4.
19. Loyd, S., Statistik der operierten Tumorfälle. Philadelphia Med. Journal Februar 1902.
20. Vollhardt, F., Über einen Fall von Tumor der Cauda equina. D. med. Wochenschr. 1902 Nr. 33.
21. Oppenheim, H., Rückenmarkstumor. Berl. klin. Wochenschr. 1902 Nr. 2.
22. Oppenheim-Jolly, Operierter Rückenmarkstumor. Sitzungsber. d. Berl. neurol. Ges. Ref. im neurol. Zentralbl. 1902 p. 697.
23. Remak-Krause, Rückenmarkstumor, in der gleichen Gesellschaft ibidem ref.
24. Fischer, O., Über ein selten mächtig entwickeltes Glioma sarkomat. Zeitschr. f. Heilk. Bd. XXII.
25. Bruce, Alex, Hämorrhagie into the spinal cord. Ref. im neurol. Zentralbl. 1902 p. 1036.
26. Schmidt, A., Gliomatosis im unteren Rückenmark. Ibidem.
27. Börner, Über Fibrom des Halses mit Beziehungen zum Rückenmark. D. Zeitschr. f. Chirurg. 1902 Bd. 67.
28. Hahn, Rückenmarkschirurgie. Ibidem Bd. 63.
29. Thomas, I. I., A case of myeloma of the spinal etc. Boston med. surg. Journ. Bd. XXI, V p. 367.
30. Nonne, Diffuse Sarkomatose des zentralen Nervensystems. Bd. XXI 5. u. 6. Heft.
31. Raymond-Cestan, Quelques remarques sur la paraplégie spasmodique par tumeur. Revue neurol. 1902 p. 1077.
32. Buckley, A., A case of metastatic carcinoma of the spine and meninges. Journ. of nerv. and ment. diseases Nr. 4 p. 193.
33 Henschen, Kan en ryggmärkstumor spontant ga tillbaka. Ref. im Jahresber. f. d. Fortschr. d. Neurol. 1902.
34. Sailer, Melanotic sarcoma. Ref. im Zentralbl. f. Nervenheilk. 1901 p. 111.
35. Lilienfeld, Multiple metastatische Carcinose. D. med. Wochenschr. Nr. 19, 99.
36. Heubner, Multiple Rückenmarksgliome. Archiv f. Psychaitrie Bd. 34 1901.
37. Oppenheim und Sonnenburg, Operierter Rückenmarkstumor. Vereinsbeilage d. D. med. Wochenschr. Nr. 32 1901.
38. Böttiger, A., Operierter Rückenmarkstumor etc. Arch. f. Psychiat. Bd. XXXV p. 83.
39. Krause, F., Zur Segmentdiagnose der Rückenmarksgeschwülste etc. Berl. klin. Wochenschr. Nr. XX—XXII 1901.
40. Liebscher, Karl, Angiolipom des Wirbelkanals etc. Prager med. Wochenschr. Nr. 16 1901.
41. de Quervain, Über Fibrom des Halses etc. Archiv f. klin. Chirurgie Bd. 58.
42. Holmsen, Utbredt sarcom i ryggmarvens tynde hinder. Ref. im Jahresber. f. d. Fortschr. d. Neurol. 1901.
43. Krause, F., Ein Fall von operativ behandelter Rückenmarksgeschwulst. Ref. Vereinsbeilage d. D. med. Wochenschr. 1901 Nr. 9.
44. Giese O., Rückenmarksveränderungen bei Kompression durch einen Tumor. D. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. XIX p. 206.
45. Patoir et Raviart, Gliomes et formations cavitaires de la moëlle. Ref. im Jahresber. 1901.
46. Schultze und Schede, Über zwei weitere Fälle von Tumoren der Häute des Rückenmarks beziehentlich der Cauda equina. D. med. Wochenschr. Nr. 27 1901 p. 206.
47. Meyerhoff, Die Lipome des Rückenmarks. I.-D. ref. im Jahresbericht 1901.

48. Staar, M. A., Report of two cases of spinal tumor. Boston med. and surg. Journ. Bd. 144.
49. Weber, L., A case of malignant tumor of the shoulder perforating the spinal cord. Ref. im Jahresbericht 1901.
50. Joung, James, Primary sarcoma of the spine. Ref. im Jahresber. 1901.
51. Francois, Emile, Un cas de symptomes de Brown-Séquard. Poliklinik Nr. 11 1901.
52. Soltmann, Pachymeningitis cervicalis hypertrophica? — Gliosarcoma intramed. Festschrift in honor. A. Jacobi's Ref. im neurol. Zentralbl. 1900 p. 906.
53. Pichler, Über einen Fall von Cysticerkus im Rückenmark des Menschen. Prager med. Wochenschr. 1900 Nr. 16.
54. Schultze, F., Über Diagnose und erfolgreiche chirurgische Behandlung von Geschwülsten der Rückenmarkshäute. D. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 16 1900.
55. Zinn und Koch, Fibrom des 7. Cervikalnerven mit Kompression des Rückenmarks. Charité Annalen Bd. XXV.
56. Henneberg, Über einen Fall von Halbseitenläsion des Rückenmarks. Sitzungsber. d. Berl. neurol. Ges. im neurol. Zentralbl. 1900.
57. Schlagenhaufer, Kasuistischer Beitrag zur Pathologie des Rückenmarks. Ref. neurol. Zentralbl. 1900 p. 900.
58. Sachs, B., Two cases of tumor pressing upon the cauda äquina etc. Ref. im Jahresber. 1900.
59. Jenks, Th., Two cases of tumor of the spinal cord. Ref. im Jahresber. 1900.
60. Touche, 2 cas de compression medullaire par tumeur etc. Ref. im Jahresber. 1900.
61. Schultze, F., Umschriebene Geschwulst der Dura mater spinalis mit langdauernder Rückenmarkskompression etc. Rheinische Gesellsch. f. Natur- und Heilk. Sitzungsber.
62. Brasch, Über einen schweren spinalen Symptomenkomplex durch ein Aneurysma serpent. eines Teiles der Rückenmarksgefäße. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 52, 53 1900.
63. Nonne, Über einer Fall von intramed. ascend. Sarkom, sowie 3 Fälle von Zerstörung des Halsmarks. Arch. f. Psych. Bd. 33 p. 393.
64. Japha, A., Ein Fall von Rückenmarkssyphilis mit Höhlenbildung. D. med. Wochenschr. Nr. 19 1899.
65. Quante, A., Zwei Fälle von Rückenmarkstumoren. I.-D. Kiel 1899.
66. Van Gehuchten, Un cas de paraplégie avec autopsie. Ref. im Jahresber. 1899.
67. Quensel, Sarkom der Dura mater spinal. Neur. Zentralbl. 1898 Nr. XI.
68. Benedict, H., Fall von Karzinommetastasen des letzten rechten Lendenwirbels mit Zerstörung desselben.
69. Senator, Asthenische Lähmung, Albumosurie und multiple Myelome. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 8 1899.
70. Schröder, Ein Fall von diffuser Sarkomatose der gesamten Pia mater des Gehirn- und Rückenmarks. Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. Bd. 6. 1899.
71. Wilms, M., Echinokokkus der Wirbelsäule. Beitr. z. klin. Med. Bd. 21.
72. Bullard, M. M., Glioma of the spinal cord.
73. Putnam-Warren, A contribution to the clinical history of tumor involving the spinal cord. Philad. med. Journal Vol. III.
74. Böttiger, Ein Fall von Karzinommetastasen im Wirbelkanal. Neurol. Zentralbl. 1899 Nr. 5.
75. Nonne, Über Karzinom der Wirbelsäule. Ibidem Nr. 24 1899.
76. Sibelius, Bitrag till de ryggmärgen interessande tumornas. Ref. im Jahresber. 1899.
77. Orlowski, Fall von Sarkomatose des Rückenmarks.
78. Frew, Case of sarcoma of the spine. Ref. Jahresber. 1898.
79. Nonne, Fall von myologenem Tumor. Vortrag im ärztl. Verein Hamburg Sitzungsber. neurol. Zentralbl. 1898.

80. Tissier, Compression lente de la moelle. Jahresber. 1898.
81. Eskridge und Roger, Intraduraler spinaler Tumor etc. Ibidem.
82. Müller, L. R., Über einen Fall von Tuberkulose des oberen Lendenmarks etc. D. Zeitschr. f. Nervenheilk. X. p. 273.
83. Carslaw, J., A case of Syringomyelia. Brit. med. Journ. 1898 31. Dezbr.
84. Edsall, Dissociation of sensasion of the syringomyelia type etc. Journ. of Nervous and Ment. disease IV 1898 Vol. XXV.
85. Kienböck, 4 atypische Fälle von Syringomyelie. Wiener med. Klub 26. Januar 1898.
86. Déjerine, Compression de la moëlle cervicale etc. Progrès médical 1898. Ref. Zentralbl. 1898.
87. Halm, F., Form und Ausbreitung der sensiblen Störungen bei Syringomyelie. Jahresber. f. Psych. Bd. XVII.
88. Wittern, Zur Kasuistik der luetischen Rückenmarkserkrankungen. Münch. med. Wochenschr. 1898 Nr. 20.
89. Roux et Paviot, Un cas de tumeur de la moëlle. Zentralbl. f. Nervenheilk. 1899 p. 236.
90. Müller, L. R., Ein weiterer Fall von Solitärtuberkulose des Rückenmarks. D. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. XII.
91. Fränkel, Zur Lehre von den Geschwülsten der Rückenmarkshäute. D. med. Wochenschr. 1898 Nr. 28—30.
92. Pribytkoff, Tumor an der Grenze des Hals- und Brustteils. Ref. Neurol. Zentralbl. 1898.
93. Orlowsky, Sarkomatose des Rückenmarks und Syringomyelie. Ref. Neurol. Zentralbl. 1898 S. 93.
94. Wersiloff, 2 Fälle von Rückenmarkskompression. Ibidem 1898.
95. Holz, Fall von Rückenmarkstuberkulose beim Kinde. Neurol. Zentralbl. 1898.
96. Sänger, Intramed. Rückenmarkstumor. Sitzungsber. des ärztl. Vereins zu Hamburg vom 21. Juni 1898. Ref. Zentralbl. 1898 Nr. 16 p. 763.
97. Bruns, Die Geschwülste des Nervensystems.
98. Schlesinger, Beiträge zur Klinik der Rückenmark- und Wirbeltumoren.
99. Schmaus und Sacki, Handbuch der pathologischen Anatomie des Nervensystems.
100. Handbuch der pathologischen Anatomie des Nervensystems, Flatau Jacobsohn, Minden.
101. Oppenheim, Lehrbuch der Nervenkrankheiten.
102. Gowers, Lehrbuch der Nervenkrankheiten, in der deutschen Übersetzung von Grube.
103. Schlesinger, H., Die Syringomyelie.

IX.

Aus der medizinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.
(Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Lichtheim.)

Über die Veränderungen der Milz bei perniziöser Anämie und einigen anderen Krankheiten.

Von

Dr. O. Kurpjuweit,
Assistenzarzt.

Über das Verhalten der Milz und der Lymphdrüsen bei perniziöser Anämie finden wir nur spärliche Angaben in der Literatur, die namentlich auch wenig auf das histologische Verhalten eingehen.

A. Lazarus[1]) schreibt darüber, die Milz kann normal groß oder verkleinert gefunden werden. Eine Milzvergrößerung mit schwerer Anämie ist immer einer anderen Krankheit zuzurechnen. Die der klinischen Untersuchung zugänglichen Lymphdrüsen findet man nicht mehr vergrößert, als auch sonst bei vielen Kranken. Die Milz zeigt eine starke Siderosis, bei der mikroskopischen Untersuchung einer vergrößerten Milz findet man eine einfache Hyperplasie.

Nach Grawitz[2]) zeigt die Milz kein einheitliches und charakteristisches Verhalten, denn in einzelnen Fällen ist sie deutlich vergrößert und zeigt eine Hyperplasie aller ihrer Elemente, in anderen Fällen dagegen ist sie eher verkleinert und atrophisch.

Bei Hayem[3]) finden wir ähnliche Angaben. Über die Lymphdrüsen fügt er noch hinzu, daß diese gewöhnlich normal sind, indessen können sie im Mesenterium mitunter geschwollen sein. (Eichhorst).

In der neuesten Literatur sind nur dürftige Angaben vor-

1) Ehrlich-Lazarus, Die Anämie. Nothnagel Bd. VIII II S. 133f.
2) Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. S. 221 1902.
3) Hayem, Du sang. S. 802.

handen. H. Hirschfeld[2]) hat spärliche, neutrophile Myelozyten in der Milz bei perniziöser Anämie gesehen, A. Wolff hat außerdem kernhaltige rote Blutkörperchen in ihr beobachtet. Nun wurden an unserer Klinik bei perniziöser Anämie in der Milz eosinophile Myelozyten gefunden (Dr. Rindfleisch). Dieses veranlaßte uns auch bei weiteren Fällen, eine Untersuchung der Milz auf Ausstrichen vorzunehmen. Es sind insgesamt 3 Fälle beobachtet und untersucht. Die Krankengeschichten und Sektionsprotokolle will ich, da sie zum Verständnis der anatomischen Veränderungen notwendig sind, in aller Kürze anführen.

1. Fall: 51jähriger Arbeiter. Aufgenommen 14. Oktober 1902, gestorben 27. Februar 1903, Beginn der Erkrankung 4 Monate vor der Aufnahme mit Appetitmangel; ab und zu Erbrechen, Diarrhöen, seit 2 Monaten Luftmangel, Anschwellung der Beine, Abmagerung und Schwäche.

Bei der Aufnahme: Mäßige Magerkeit. Starke Blässe. Geringes Fieber. Geringer Hydrops der Beine. Laute systolische Herzgeräusche und Nonnensausen. Geringe Leberschwellung. Milz nicht nachweisbar vergrößert, keine nennenswerten Lymphdrüsenschwellungen. Im Harn viel Urobilin, mäßig viel Indikan. Stuhl normal. Magen: nüchtern leer, große Kurvatur reicht bis zum Nabel. Probefrühstück: mikroskopisch ohne besondere Bestandteile. Keine freie Salzsäure, Mett'scher Verdauungsversuch wegen zu geringer Menge des Filtrats nicht ausführbar.

Blut: Hb 28 % (Fleischl). N = 1320000. W = 4600. $\frac{W}{N} = \frac{1}{287}$. P = 52,8 %. L = 40,0 %. Mo = 4,3 %. E = 1,7 %. Ma = 0,3 %. Neutrophile Myelozyten 0,9 %.[3])

Anisozytose und Poikilozytose, ziemlich erhebliche Polychromatophilie, viele punktierte Erythrozyten, keine Erythroblasten.

Kleine Augenhintergrundsblutungen.

In der Klinik: Dauernd mäßiges Fieber. Trotz Arsen progrediente Verschlechterung der Blutbeschaffenheit, Auftreten von Normoblasten und Megaloblasten; große Augenhintergrundsblutungen. Keine sicheren spinalen Symptome. In letzter Zeit Delirien, Verwirrtheit mit Euphorie und Größenideen.

Blut, 2 Tage vor dem Tode: Hb 12—13 %. N = 560000. W = 6700. $\frac{W}{N} = \frac{1}{84}$. P = 40,4 %. L = 48,6 % (gr. L = 3,6 %). Mo = 2,6 %. E = 1,2 %. Neutrophile Myelozyten 3,6 %. Keine Mastzellen, keine eosinophilen Myelozyten. Auf einem Deckglas (dicker Ausstrich mit Rücksicht auf die Blutverdünnung) 19 Normoblasten,

---

1) Berliner klin. Wochenschr. 1902 S. 701.

2) Berliner klin. Wochenschr. 1902 S. 840.

3) N = Rote Blutkörperchen. W = Weiße Blutkörperchen. P = Polynukleäre Leukozyten. L = Lymphozyten. Mo = Mononukleäre und Übergangszellen. E = Eosinophile Leukozyten. Ma = Mastzellen.

16 Megaloblasten. Starke Poikilozytose; viele Megalozyten und Normozyten mit starker Polychromatophilie. Mikrozyten und kleinste unregelmäßige Blutkörperchenfragmente in großer Zahl, viele punktierte (basophil gekörnte) Erythrozyten. Ein Megaloblast mit vollendeter Mitose und Andeutung von Zellteilung.

Tod unter dem Bilde der Erschöpfung.

Ausdrücklich hervorheben möchte ich noch, daß bei im ganzen 6 Untersuchungen keine eosinophilen Myelozyten gefunden wurden, trotzdem namentlich in letzter Zeit 400—600 Leukozyten gezählt und tariert wurden.

Sektion (Prof. Askanazy): Protokoll im Auszuge. Gehirn und Rückenmark und ihre Häute blaß. Herz vergrößert, eine kleine epikardiale Ecchymose. Muskulatur hellbraun, kleine trübe Flecke, mikroskopisch keine deutliche Verfettung. Lungen blaß anämisch, von blaßgelbem Ödem durchtränkt. „Milz etwas vergrößert, 14½, 9,4 cm. Kapsel gespannt, mit fibrösen Körnchen und Zöttchen. Pulpa dunkelkirschrot, feucht, leicht hervorquellend, schöne Follikelzeichnung." Nieren: blaß, nicht trübe, starke Schwefelammoniumreaktion. Magen, Darm ohne Besonderheiten. Die Leber zeigt an der Oberfläche in der Serosa, besonders des rechten Lappens, spärlicher an der Unterfläche des linken Lappens gelbliche und weißliche Knötchen, welche, wie der Durchschnitt zeigt, Verdickungen in der Serosa sind. Auf dem Querschnitt Gewebe rostbraun. Sehr starke Schwefelammoniumreaktion. „Im Mesenterium Drüsen etwas geschwollen, fest, blaß, bis bohnengroß." An der Aorta abdominalis kleine Verfettungsflecke. „Das Femurmark in der oberen Hälfte ziegelrot, pulpös. In der Lamina des Ringknorpels rotes Knochenmark." Zahlreiche kleine Blutungen der Retina, links reichlicher als rechts.

Die genauere mikroskopische Untersuchung von Ausstrichen ergab folgendes: Zur Färbung wurde Jenner, Triazid und Hämatoxylin-Eosin benutzt.

Die Hauptmasse der Milz bilden die roten Blutkörperchen und die großen und kleinen Lymphozyten. Die roten Blutkörperchen zeigen eine auffallende Poikilozytose. Die Lymphozyten erscheinen etwas größer und geblähter als im normalen Blut.

Die granulierten Zellen treten an Zahl zurück. Man findet unter ihnen spärliche neutrophile und eosinophile polynukleäre Leukozyten, ferner, und das ist das wichtigste, typische neutrophile und eosinophile Myelozyten in geringer Zahl. Von basophil gekörnten Zellen wurde nur eine einzige mit großem kompaktem Kern beobachtet. Normoblasten und Megaloblasten fanden sich in spärlicher Menge.

Die Lymphdrüsen zeigten auf Ausstrichen sehr reichliche, große und kleine Lymphozyten, spärliche mononukleäre Zellen, ziemlich reichlich polynukleäre, neutrophile Leukozyten, eine Anzahl basophil gekörnter Zellen (Mastzellen) mit rundem Kern, spärliche Normoblasten und neutrophile Myelozyten. Die roten Blutkörperchen waren von ungleicher Größe.

Das Knochenmark setzte sich aus reichlichen neutrophilen und eosinophilen Myelozyten und polynukleären Zellen, zahlreichen großen und kleinen Lymphozyten, roten Blutkörperchen, mononukleären Zellen und

Normoblasten mit Kernzerfall zusammen. Spärlich vorhanden waren nur Megaloblasten und Mastzellen mit rundem Kern.

Schnitte von der Milz konnten, da kein Material zur Verfügung stand, nicht angefertigt werden.

II. Fall. 50jähriger Besitzer. Aufgenommen 25. April 1903, gestorben 5. Mai 1903. Seit einem Jahr zunehmende Schwäche, Blässe und Abmagerung. Seit 3 Monaten oft Kopfschmerzen und leichtes Schwindelgefühl, seit 2 Wochen schnürendes Gefühl in der unteren Brustregion, mit Atembeschwerden beim Gehen.

Bei der Aufnahme: Hochgradige, wachsartige Blässe. Ziemlich guter Ernährungszustand. Subfebrile Temperaturen (37,7). Geringes Ödem der Unterschenkel. Herz etwas dilatiert, lautes systolisches Geräusch an allen Ostien. Milz und Leber nicht palpabel. Keine nennenswerten Drüsenschwellungen. Im Harn etwas Urobilin.

Blut: Hb 24 %. N = 856 000. W = 3400. P = 46,8. Kl. L = 45,6, gr. L = 1,6, Mo = 0,3, E = 1,6, Ma = 2,8, neutrophile Myelozyten = 1,3 %.

Auf 200 W 1 Normoblast und 1 Megaloblast.

Mäßige Aniso- und Poikilozytose der roten Blutkörperchen, ferner in ihnen spärliche basophile Granula.

Magen: keine freie Salzsäure, keine Milchsäure. Gesamtacidität 4. Mett'scher Verdauungsversuch negativ. Mikroskopisch: reichliche Hefezellenhaufen, die ein bräunliches Pigment einschließen.

Im Stuhl zahlreiche Askariseier, spärliche Trichocephaluseier.

Augenhintergrund: beiderseits starke Blutungen. Nervensystem ohne Befund.

In der Klinik: Subfebrile Temperaturen. Rascher Verfall. Mehrmalige Ohnmachtsanfälle. Exitus letalis.

Blutbefund am Tage vor dem Tode: Hb 15 %. N = 397 000. W = 1000. $\frac{W}{N} = \frac{1}{397}$. P = 52, kl. L = 46,6, gr. L = 0,7, Mo = 0,3 %.

Unter 300 weißen Zellen keine Mastzelle, keine eosinophile Zelle, dagegen ein Normoblast und ein Megaloblast. Verschiedene freie (?) Normoblastenkerne. Geringe Polychromatophilie. Ziemlich starke Aniso- und Poikilozytose. Keine basophilen Granula in den Erythrozyten.

Sektion (Prof. Askanazy): Protokoll im Auszuge. Gehirn und Rückenmark sehr blaß, sonst ohne Besonderheiten. Herz: unter dem Epikard und Endokard einige kleine Blutungen. Herzmuskel blaßbraun. Die Lungen enthalten ein hämorrhagisches Ödem.

„Im Mesenterium zahlreiche, linsengroße Lymphdrüsen, welche eine mehr weiße, manchmal auch eine rosarote Farbe zeigen. Die Milz ist an der Facies diaphragmatica mit dem Zwerchfell verwachsen, fest, 12, 7, 3½ cm messend, auf dem Schnitt von hellroter Farbe. Die Trabeculae außerordentlich reichlich und kräftig entwickelt."

Die Nieren blaß, auf Schwefelammoniumzusatz sich diffus schwarz färbend.

Im Magen ein Askaris. Das die Gallenblase umgebende Gewebe ist

stark ödematös. Die Leber ist an der Oberfläche von dunkelroter Farbe, auf dem Schnitt von ausgesprochener brauner Farbe ohne besonders hervortretende Läppchenzeichnung. Auf Zusatz von Schwefelammonium dunkelschwarze Färbung. Pankreas auf Zusatz von Schwefelammonium eine leicht schwarzgrüne Verfärbung. Die Schilddrüse zeigt im rechten Lappen mehrere kleine Zysten. „Das Sternum zeigt auf der Sägefläche eine blasse Farbe."

Anatomische Diagnose: Anaemia gravis sämtlicher Organe. Hämorrhagien unter dem Epikard und Endokard. Siderosis der Leber, Niere und des Pankreas. Beiderseitiger Pleuraerguß.

Die genauere mikroskopische Untersuchung ergab folgendes. Milz: die Hauptmasse der Zellen machen wie gewöhnlich die roten Blutkörperchen aus, die eine geringe Poikolozytose zeigen. Die großen und kleinen Lymphozyten erscheinen gebläht, der Kern ist namentlich bei letzteren nicht pyknotisch. Typische mononukleäre Zellen sind nur vereinzelt zu finden. Neutrophil gekörnte Zellen sind ziemlich zahlreich. Die Zellen sind oft sehr groß, der Kern ist dementsprechend auch groß, gewöhnlich rund geformt, ab und zu zeigt er auch eine kleine Einbuchtung (neutrophile Myelozyten). Die übrigen Kerne sind teils pyknotisch polynukleär, teils gebläht, im Innern sieht man dann wabenartige Hohlräume. Eosinophile Zellen sind auffallend viele zu finden, oft drei in einem Gesichtsfeld (Leitz Im. $^1/_{12}$ Oc. 2). Die Zellen selbst sind nicht verändert. Ihre Kerne aber sind sehr verschieden, man findet kompakte, runde Kerne ähnlich den Kernen der kleinen Lymphozyten in der Intensität der Färbung und in der Größe, ferner typische polynukleäre Kerne, drittens große runde Kerne (eosinophile Myelozyten). Normoblasten wurden nur in spärlicher Zahl beobachtet, dagegen sah man sehr viele pyknotische, runde Kerne ohne Protoplasma, die an Normoblastenkerne erinnerten. Dann fielen noch einige basophil gekörnte polynukleäre Zellen (Mastzellen) auf. Mit Triazid wurde der gleiche Befund, abgesehen von den basophil gekörnten Zellen, erhoben. Mit Hämatoxylin-Eosin traten die Normoblasten deutlicher hervor. Die Kerne zeigten hin und wieder eine Lappung oder kleine Abschnürungen und Fortsätze.

Um nun etwas Genaueres über die Verteilung der granulierten Zellen in der Milz zu erfahren, versuchte ich die Schnittfärbung mit Triazid nach Ribbert.[1]) Hervorheben möchte ich, daß mir die Färbung der neutrophilen und eosinophilen Granula nur gelang, wenn ich das Material nicht lange in Formalin konservierte, in ca. 4 Wochen alten Gewebsstücken, ebenso an eingebetteten Objekten konnte ich sie nicht darstellen, ich machte in der Regel Gefrierschnitte von ganz kleinen Gewebsstückchen, färbte mit der unverdünnten Lösung 1—2 Minuten, differenzierte in destilliertem Wasser mit 1 Tropfen Essigsäure, bis ein braun-grünlichroter Farbenton des Gewebsstücks übrig blieb. Die neutrophilen Granula kamen immer nicht recht heraus, man sah nur eine bräunliche, stäubchenförmige Granulierung in den Zellen, die eosinophilen Granula traten sehr

1) Beiträge zur Entzündung. Virchow's Archiv Bd. 150 S. 401.

deutlich hervor. Die Präparate ließen sich nach dem Entwässern und Aufhellen in Bergamottöl in Zedernöl gut aufheben.

Die Milz zeigte auch mikrochemisch eine starke Schwefeleisenreaktion. Bei schwacher Vergrößerung sah man im Triazidpräparat grünliche Inseln im Gewebe ohne starke Begrenzung, die hauptsächlich um Gefäßquerschnitte und Bindegewebszüge herumlagen. Dazwischen liegt die bräunlichrötliche Pulpa. Die grünlichen Inseln werden von teils kleineren, teils größeren Lymphozyten gebildet, sehr selten findet man zwischen ihnen rote Blutkörperchen und granulierte Zellen. Die Pulpa besteht hauptsächlich aus Lymphozyten und roten Blutkörperchen, zwischen ihnen sieht man ganz deutlich grob granulierte Zellen mit rötlichbraunen Granula. Die Kerne sind teils bläschenförmig rund, teils pyknotisch rund, wie ein Kern in einem kleinen Lymphozyten, seltener ist der Kern polynukleär gestaltet. Diese grob granulierten Zellen sind so zahlreich, daß man in einem Gesichtsfeld oft 4—5 Zellen sieht (Leitz Im. $^1/_{12}$ Oc. 2). Viel seltener findet man Zellen mit deutlich hervortretenden stäubchenförmigen, braunen Granula, deren Kerne sich ebenso verhalten wie die Kerne der grobgranulierten Zellen. Normoblasten konnte ich im Schnitt nicht erkennen.

Die Leber zeigte auch mikrochemisch eine starke Schwefeleisenreaktion, die einzelnen Leberzellen wurden fast ganz schwarz. Einige herdförmige Bezirke färbten sich mit Hämalaun schlechter, Fett war in ihnen nicht nachweisbar. Auf Ausstrichen sah man viel körniges, gelbes Pigment, das teils innerhalb von Leberzellen, teils extrazellulär lag. Die roten Blutkörperchen zeigten eine mäßige Poikilozytose. Die polynukleären, neutrophilen Leukozyten waren in mäßig reichlicher Zahl vorhanden, ihre Kerne wiesen eine geringe Blähung auf. Neutrophile Myelozyten wurden nur zwei gefunden, ferner ein Normoblast, zwei polynukleäre, eosinophile Leukozyten, mäßig zahlreiche Lymphozyten. Eosinophile Myelozyten wurden nicht beobachtet.

Die Nieren wiesen keine mikrochemische Schwefeleisenreaktion auf. Ihr Parenchym war etwas trübe. Auf Ausstrichen wurden keine Besonderheiten konstatiert.

Die Lymphdrüsenausstriche bestanden größtenteils aus großen und kleinen Lymphozyten, dann aus roten Blutkörperchen mit deutlicher Poikilozytose. Die granulierten Zellen waren spärlicher, unter ihnen polynukleäre neutrophile Zellen mit großem, gelapptem und geblähtem Kern, sehr spärliche neutrophile Myelozyten, ferner vereinzelte eosinophile Zellen mit polynukleärem Kern, einmal mit rundem Kern. Normoblasten konnten nicht gefunden werden.

Das Knochenmark setzte sich aus folgenden Zellen zusammen. Sehr viele granulierte Zellen, polynukleäre Formen und Myelozyten mit neutrophilen Granulationen, die eosinophil granulierten hatten häufig ziemlich pyknotische und kleine nicht bläschenförmige Kerne, neben polynukleären und bläschenförmigen Kernformen. Die großen und kleinen Lymphozyten sind zahlreich, die typischen mononukleären Zellen viel spärlicher. Normoblasten wurden sehr viele gefunden, ihre Kerne sind teilweise gelappt. Die Megaloblasten treten an Zahl bedeutend zurück. Ferner findet man vereinzelte basophil gekörnte Zellen mit kompaktem Kern, spärliche

Riesenzellen mit ein bis zwei Kernen und Einschlüssen von roten Blutkörperchen. Mit Hämatoxylin-Eosin wurde eine Kernteilung in einem Normoblasten beobachtet. Auch trat hier wiederum die Pyknose und Kleinheit der Kerne in einem Teil der eosinophilen Zellen deutlich hervor. Die Kernfärbung entsprach dem Preußischblau und hielt die Mitte zwischen dem Schwarzblau der Normoblastenkerne und dem Blaßblau der Lymphozytenkerne. Mit Triazid wurden die Befunde der Jennerfärbung und Hämatoxylin-Eosinfärbung bestätigt.

III. Fall. 37jähriger Matrose. Aufgenommen 27. Juli 1903, gestorben 16. August 1903. Vor 10 Jahren zum erstenmal Abgang von Bandwurmgliedern; zuletzt vor 5 Jahren bemerkt. Seit ca. 10 Jahren in Intervallen von einigen Wochen kolikartige Schmerzen in der Magengegend, selten mit geringem Erbrechen. Seit 6 Monaten zunehmende Blässe, Schwäche und Abgeschlagenheit, häufig geringes Nasenbluten. Seit 3 Monaten bettlägerig, leichte Diarrhöen.

Bei der Aufnahme: Hochgradige wachsartige Blässe, keine Hautblutungen. Mäßiger Ernährungszustand. Temp. 37,6. Herzdämpfung nicht vergrößert, kurzes systolisches Geräusch an der Spitze und über dem Sternum, lautes Jugularvenengeräusch. Zahlreiche Retinalblutungen.

Blut; Hb 13 %. N = 530000. W = 1700. $\frac{W}{N} = \frac{1}{311}$.
P = 28,2 %. L = 65,9 %. Mo = 5 %. E = 0,9 %.

Auf 220 Weiße ein kernhaltiges rotes Blutkörperchen, Megaloblasten und Normoblasten zu gleichen Teilen. Starke Aniso- und Poikilozytose, mäßig reichliche Polychromatophilie und basophile Körnelung.

Magen: im nüchternen Zustand ca. 20 ccm galliger Flüssigkeit, mikroskopisch ohne Besonderheiten. Probefrühstück: Acidität 5, keine freie Salzsäure, Milchsäurereaktion positiv. Verdauungsversuch mit Salzsäure negativ. Von seiten des Nervenzustandes keine Störungen. Im Stuhl keine Bandwurmeier, einmal Trichomonaden gefunden. Harn ohne Besonderheiten.

In der Klinik: fortschreitender Verfall, Benommenheit, Verschlechterung des Blutbefundes.

Vor dem Tode: Hb = 10 %. N = 352000. W = 2800. $\frac{W}{N} = \frac{1}{126}$. P = 52,7 %. L = 46,1 %. E = 0,4 %. Mo = 0,4 %. Myelozyten (neutrophile) = 0,4 %.

Auf 100 Weiße 5 kernhaltige rote Blutkörperchen (Normoblasten und Megaloblasten).

Kleine Hautblutungen am linken Unterschenkel, geringes Ödem.

Tod in der 3. Woche.

Sektion: Dr. Lebram (Protokoll im Auszuge). Im Bereich des oberen Dorsalmarks am rechten Vorderhorn eine kleine Blutung. Rückenmark und Gehirn ohne weitere wichtige Veränderungen.

Herz etwas vergrößert, Muskel blaß und schlaff, getigert. Hepatisation des linken Unterlappens der Lunge. Im Mesenterium linsengroße, bräunlichrote Lymphdrüsen, am Cöcum haselnußgroße Drüsen. „Etwa 4 cm vom inneren Pol der Milz entfernt eine haselnußgroße Nebenmilz. Eine zweite Nebenmilz von etwa gleicher Größe im Bereich des Hilus der

Milz. Maße der Milz 16, 8, $2^1/_2$ cm, ziemlich weich, von dunkelroter Farbe mit deutlicher Follikel- und Trabekelzeichnung."

Nieren blaß, starke Schwefelammoniumreaktion. Leber lehmig-braungelb, mit guter azinöser Zeichnung, sehr intensive Schwefelammoniumreaktion. „Auf Druck entleert sich aus der Rippe ein schmutzig-rötlicher zäher Tropfen von Marksaft. Das Sternum zeigt auf dem Durchschnitt ein rotes, gleichmäßiges Aussehen, die Wirbel ebenfalls. Das Femur zeigt auf dem Durchschnitt rotes Knochenmark." Pankreas fest. Auf Schwefelammonium starke Schwarzfärbung.

Anatomische Diagnose: Anämie sämtlicher Organe. Blutungen im Augenhintergrund. Subdurale Blutungen, desgleichen Blutungen der weichen Hirnhäute. Subpleurale Blutungen. Eine minimale Blutung im Rückenmark. Siderose der Leber, der Nieren und des Pankreas. Rote Metaplasie des Knochenmarks der Extremitätenknochen. Pneumonie im linken Unterlappen, im Zustande der Hepatisation.

Die mikroskopische Untersuchung ergab folgendes: Milz: sehr viele große Lymphozyten, weniger kleine, sehr viele rote Blutkörperchen von verschiedener Größe (Mikrozyten und Makrozyten), jedoch keine auffallende Poikilozytose. Viele kernhaltige rote Blutkörperchen. Megaloblasten waren nur sehr spärlich sichtbar. Gekörnte Zellen sind nicht sehr zahlreich, unter ihnen auffallend viele eosinophile Zellen, deren Kerne meistens polynukleär, ab und zu nur leicht eingekerbt, sehr selten ganz rund (Myelozyten) ist. Unter den neutrophil gekörnten Zellen befinden sich zahlreiche mit rundem Kern (Myelozyten), ein großer Teil hat jedoch auch polynukleäre Kerne. Basophil gekörnte Zellen wurden nicht gesehen, typische mononukleäre Zellen waren wenige zu finden. Mit Hämatoxylin-Eosin wurden wieder die Normoblasten sehr deutlich, ihre Kerne waren gelappt und zeigten Fortsätze, die Mannigfaltigkeit in der Form der roten Blutkörperchen trat auch deutlich hervor. Mit Triazid konnten die Befunde nur bestätigt werden.

Das Knochenmark wies außer den gewöhnlichen Bestandteilen nicht reichlich Megaloblasten auf, deren Kerne teilweise im Zerfall begriffen waren. Die zahllosen Normoblasten sind namentlich mit Triazid sehr deutlich zu sehen.

Leber, Niere, Lymphdrüsen wiesen auf Ausstrichen keine Besonderheiten dar. In der Milz war auf dem Schnitt nichts Besonderes zu sehen, sie gab eine starke Schwefeleisenreaktion ebenso wie die Leber und Niere. Die Triazidfärbung von Milzschnitten gelang nicht, da das Material zu lange in Formol gelegen hatte. Die Niere zeigte eine Trübung des Parenchyms und beginnende interstitielle Entzündungsprozesse.

Klinisch bieten die Fälle keine besonderen Neuheiten. Alle klagten vor der Aufnahme über zunehmende Schwäche, Blässe und Atemnot, zwei hatten auch Magen- und Darmsymptome, Appetitmangel, kolikartige Magenschmerzen, Erbrechen, Diarrhöen. Einer gibt an, daß er bis vor 5 Jahren den Abgang von Bandwurmgliedern in teils längeren, teils kürzeren Ketten bemerkt hat. Aus diesem Umstand und weil er früher rohe Fische gegessen hat,

möchte ich den Schluß ziehen, daß er einen Botriocephalus latus gehabt hat, zumal auch dieser Bandwurm bei uns am häufigsten ist. Indessen möchte ich es bezweifeln, daß er die Anämie ausgelöst hat, da mehrere Jahre seit dem Abgang der letzten Glieder verstrichen waren, Botriocephaluseier wurden in den Stühlen nicht gefunden.

Bei der Aufnahme zeigen alle Patienten eine hochgradige Anämie, subfebrile Temperaturen, am Herzen laute systolische Geräusche, Nonnensausen. Vergrößerungen der Milz und der Lymphdrüsen wurden nicht beobachtet. Augenhintergrundsblutungen fand man teils gleich bei der Aufnahme, teils späterhin. In Übereinstimmung mit Schaumann und Martius[1]) wurden bei der Magenuntersuchung erhebliche Störungen beobachtet. Es fehlte überall freie Salzsäure, die Gesamtazidität betrug 4—5, in einem Falle war eine deutliche Milchsäurereaktion vorhanden. Die Pepsinverdauung war, soweit es festgestellt werden konnte, gleich Null. Mikroskopisch bot der Mageninhalt keine Besonderheiten dar. Im Stuhl wurden bei II reichlich Askariseier und spärlich Trichocephaluseier, bei III. Trichomonaden gefunden. Störungen des Nervensystems waren nicht vorhanden.

Der Blutbefund entsprach vollkommen dem der perniziösen Anämie. Der Hämoglobingehalt schwankte zwischen 13 (III) und 28 % (I) bei der Aufnahme und 10 (III) und 13 % (I) kurz ante exitum. Die Zahl der roten Blutkörperchen war erheblich vermindert, sie betrug bei der Aufnahme 530000 (III) bis 1320000 (I) und nahm ab auf 352000 (III) und 560000 (I). Der Hämoglobingehalt war im Vergleich zu der Zahl der roten Blutkörperchen bei II besonders hoch, während der Hämoglobinwert 24 resp. 15 % betrug, war die Zahl der roten Blutkörperchen 856000 resp. 397000, diesem Hämoglobinwert hätten aber 1200000 resp. 750000 rote Blutkörperchen entsprochen.

Die roten Blutkörperchen zeigten die übliche Poikilo- und Anisozytose, ferner eine erhebliche Polychromatophilie. Bei allen werden Normoblasten und Megaloblasten gefunden, ihre Zahl war sehr erheblich bei I, wo in einem Deckglasausstrich 19 Normoblasten und 16 Megaloblasten gefunden wurden. Lazarus[2]) bezeichnet das gleichzeitige Auftreten dieser Elemente als eine große Seltenheit. In einem Megaloblasten wurde eine Kernteilung be-

1) Zit. nach Lazarus, Die Anämie S. 132, Nothnagel Bd. VIII.
2) l. c., S. 113.

obachtet. Die Erythrozyten zeigten sehr häufig die basophile Körnelung (punktierte Erythrozyten).

Über die Leukozyten läßt sich in Übereinstimmung mit Lazarus folgendes sagen. Ihre Zahl war erheblich vermindert, der geringste Wert betrug 1000 (II), das Verhältnis der weißen zu den roten Blutkörperchen = 1 : 397. Die Lymphozyten waren immer relativ vermehrt bei III bis auf 65,9 %, die polynukleären, neutrophilen Leukozyten dementsprechend vermindert auf 28,2 %. In diesem Falle stieg kurz ante exitum die Zahl der Leukozyten von 1700 auf 2800, dabei änderten sich auch die Prozentverhältnisse, die Lymphozyten sanken auf 46,1 %, die polynukleären, neutrophilen Leukozyten stiegen auf 52,7 %. Ob diese Blutveränderung in Zusammenhang mit der gegen exitum aufgetretenen Pneumonie steht, läßt sich nicht entscheiden, die Möglichkeit muß jedenfalls zugegeben werden.

Als pathologische, weiße Blutelemente zeigten sich in allen Fällen neutrophile Myelozyten. Namentlich für Fall II möchte ich nochmals ausdrücklich hervorheben, daß intra vitam keine eosinophilen Myelozyten, ferner kurz ante exitum überhaupt keine eosinophilen Zellen beobachtet wurden, das erstere gilt auch für Fall I und III.

Die Kranken kamen, entsprechend der raschen Verschlechterung ihres Blutbefundes, bald exitum.

Die Autopsie ergab ebenso wie die klinische Untersuchung keine besonderen Neuigkeiten. Man fand eine hochgradige Blässe der Organe, Siderosis der Leber, Niere, Milz, des Pankreas; kleine Hämorrhagien unter dem Epi- und Endokard, Trübung und teilweise Verfettung des Myokards, eine kleine Blutung im Rückenmark. Die Lymphdrüsen des Mesenteriums erwiesen sich als etwas geschwollen. Unser Hauptinteresse nimmt die Milz in Anspruch. Sie wies makroskopisch keine Besonderheiten auf. Die Maße, die nach Kaufmann[1]) 12, 8, 4 cm betragen, waren nicht sonderlich verändert. Auf dem Schnitt war sie von dunkelroter oder hellroter Farbe, die Follikel und Trabekel traten deutlich hervor.

Mikroskopisch finden wir ein in den grundlegenden Arbeiten von Ehrlich und Lazarus nicht beschriebenes Verhalten. Die Milz wies nicht allein die im Blut vorhandenen Elemente auf, sondern auch Zellen, die allein dem Knochenmark zukommen. Wir konstatierten in allen 3 Fällen neben polynukleären, eosinophilen

1) Lehrbuch der speziellen, pathologischen Anatomie. S. 88 1896.

Zellen typische mononukleäre, eosinophile Leukozyten (Myelozyten), ferner neben polynukleären, neutrophilen auch typische mononukleäre, neutrophile Leukozyten (Myelozyten). In den eosinophilen Zellen fanden sich auch Kerne, die durch ihre Kompaktheit und intensive Färbung an Kerne von Lymphozyten erinnerten und sowohl im Ausstrich als auch im Schnitt dadurch direkt in die Augen fielen. Bei II waren sie auch im Knochenmark vorhanden. Ob diesen Zellen eine besondere Bedeutung zukommt, oder ob es sich nur um Kunstprodukte handelt, das kann nicht mit Sicherheit entschieden werden. Jedenfalls sind diese Kernformen in den eosinophilen Zellen nur noch einmal in einer Typhusmilz beobachtet worden.

Kernhaltige rote Blutkörperchen, Normoblasten und Megaloblasten wurden teils mehr, teils weniger zahlreich überall gesehen. Auffallend war noch die Poikilozytose der roten Blutkörperchen.

In den Lymphdrüsen des Mesenteriums wurden auch Markelemente in 2 Fällen konstatiert.

Das Knochenmark wies neben den gewöhnlichen Elementen spärliche Megaloblasten auf.

Welche Bedeutung ist nun diesen Befunden beizumessen?

Über das Vorkommen kernhaltiger roter Blutkörperchen in der Milz schreibt Ehrlich[1]): „In der menschlichen Milz sind aber weder in der Norm, noch bei Fällen schwerer Anämie, sondern ausschließlich bei leukämischen Erkrankungen kernhaltige rote Blutkörperchen zu finden." Sie hat demnach keine Beziehungen zur Neubildung der roten Blutkörperchen. Betreffs der weißen Blutkörperchen kommt er zum Schluß „daß die Bedeutung der Milz für die Produktion der weißen Blutkörperchen keineswegs erheblich sein kann, und daß, wenn wirklich Zellen von ihr produziert werden, dies körnchenfreie sein müssen".

Die Angaben der normalen Histologie lauten folgendermaßen. Ebner[2]) schreibt darüber: In den Maschen des Pulparetikulums findet man 1. einkernige, kleine Lymphzellen (Lymphozyten), diese bilden auch die Hauptmasse des adenoiden Gewebes; ferner 2. einkernige, polymorphkernige und multinukleäre Leukozyten, 3. kernhaltige rote Blutzellen, 4. ausgebildete, rote Blutzellen, 5. große Zellen mit roten Blutzellen oder gelbbraunen bis dunkelbraunen Pigmentschollen oder Körnern im Innern (Phagozyten), 6. freie Pigmentschollen und Körner, 7. Riesenzellen mit sprossenden Kernen, 8. blutplättchenähnliche Gebilde.

1) l. c. S. 66.

2) Kölliker's Handbuch der Gewebelehre III S. 257f.

Zahlreich sind die eigentlichen großen Leukozyten, welche im Bereich der adenoiden Substanz nur in den Keimzentren häufig sind. Sie sind teils uninukleär, teils multinukleär oder polymorphkernig und neben meist fein granulierten Formen finden sich auch eosinophile Zellen. Diese sah er in der Milz eines Hingerichteten in der Umgebung der arteriellen Arterienscheiden, seltener in ihnen selbst. Riesenzellen und kernhaltige, rote Blutkörperchen finden sich in der Milz des Erwachsenen in der Regel nicht, dagegen Zellen, die seiner Meinung nach weder zu den Leukozyten noch zu den Erythrozyten gehören, Zellen von 10—15 μ Durchmesser mit feinkörnigem Protoplasma, das sich mit Eosin stärker als gewöhnlich färbt, mit rundlichem, seltener schwach eingeschnürtem Kern von 4—5 μ Durchmesser. Aus dieser Beschreibung scheint hervorzugehen, daß er myelozytenähnliche Gebilde, wahrscheinlich mit neutrophiler Granulation in der Milz gesehen hat. Kernhaltige rote Blutkörperchen kommen seiner Meinung nach nur in der Milz bei jungen Tieren vor.

Um mir ein eigenes Urteil über dieses Gebiet zu erwerben, habe ich systematisch bei einer Reihe von Leichen die Milz auf Ausstrichen (Färbung mit Jenner, Triazid, Hämatoxylin-Eosin), bei einem Teil auch auf Schnitten (Färbung mit Triazid) untersucht. Darüber möchte ich nur ganz kurz berichten.

1.[1]) Diphtheria faucium, Meningitis purulenda, Empyema pleurae sin.

Milz 10, 5, $1^3/_4$ cm. Pulpa von gewöhnlicher Konsistenz, deutliche Follikelzeichnung. Ausstrich: neben den gewöhnlichen Elementen spärliche neutrophile Myelozyten, mehrere Normoblasten. Rote Blutkörperchen poikilozytotisch.

2. Typhus abdominalis.

Milz 12, 6, 2 cm. Konsistenz weich, doch prominieren viele derbere dunkelrote Herde. Pulpa bräunlich-rot. Ausstrich: spärliche neutrophile, einzelne eosinophile Myelozyten, deren Kerne teils gebläht, teils pyknotisch (lymphozytenkernähnlich) sind. Spärliche Normoblasten, fragliche Megaloblasten. Viele Riesenzellen mit gelblichem, körnigem Pigment und Resten von roten Blutkörperchen.

3. Insufficientia aortae.

Milz ziemlich derb, von blauroter Farbe, teilweise an der Oberfläche von weißen Flecken und Streifen durchsetzt, auf dem Schnitt von dunkelroter Farbe mit deutlicher Follikel- und Trabekelzeichnung. Maße fehlen. Ausstrich: spärliche Normoblasten, wenig zahlreich neutrophile Myelozyten, einige Mastzellen mit rundem Kern.

1) Nur bei 1 und 18 handelte es sich um jugendliche Individuen, alle übrigen standen im mittleren oder höheren Lebensalter.

4. Aneurysma aortae.

Milz sehr fest, 15, 9, 4 cm, bläulich-rötlich, Schnitt dunkelrot, Follikel zum Teil deutlich sichtbar. Ausstrich: sehr spärliche neutrophile und eosinophile Myelozyten. Vereinzelte Normoblasten.

5. Nephritis chronica.

Milz klein, an der Kapsel weiße und braune Flecke. Pulpa derb, mäßig rot. Ausstrich: sehr spärliche neutrophile Myelozyten, vereinzelte Normoblasten.

6. Tumor cerebri.

Milz von entsprechender Größe. Kapsel etwas gespannt, mit kleinen fibrösen Warzen. Pulpa schlaff braunrot, mit deutlicher Follikelzeichnung. Ausstrich: spärliche neutrophile Myelozyten. Vereinzelte Mastzellen mit rundem Kern. Keine Normoblasten.

7. Nephritis chronica, Hypertrophia et Dilatatio cordis, Erysipelas.

Milz vergrößert, derb, von kirschroter Farbe, an der Oberfläche mehrere Narben. In der Wurzel der Milzvene ein obturierender Thrombus. Maße fehlen. Ausstrich: mäßig reichlich neutrophile Myelozyten, vereinzelte Mastzellen mit rundem Kern. Zwei eosinophyle Myelozyten. Keine Normoblasten.

8. Nephritis chronica.

Starke allgemeine Zyanose und Ödeme.

Blut einen Tag ante exitum: Hb 84 %. N = 4 400 000. W = 20 300. $\frac{W}{N} = \frac{1}{217}$. Unter 300 weißen Zellen: P = 89,0 %. Gr. L = 3,9 %. Kl. L = 2,5 %. Mo = 3,7 %. Ma = 0,7 %. Polychromatophilie der roten Blutkörperchen. Zahlreiche Blutplättchen. 2 Normoblasten.

Milz 12, 6, 4 cm, von etwas vermehrter Konsistenz. Schnittfläche dunkelrot. Trabekelzeichnung deutlich. Ausstrich: mäßig reichlich neutrophile Myelozyten, Mastzellen mit rundem Kern spärlich. Viele Normoblasten, deren Kerne Abschnürungen zeigen, die oft an amitotische Teilungsfiguren erinnern. An einigen Stellen sind die Normoblastenkerne sehr groß und ähnlich Megaloblastenkernen. Polymorphie und Poikilozytose der roten Blutkörperchen.

9. Endocarditis ulcerosa, Nephritis hämorrhagica.

Milz sehr stark vergrößert, 20, 14, 4 cm. Oberfläche teils bläulich, teils rot, zwei große, 6 cm im Durchmesser betragende fluktuierende Partien. Neben diesen noch mehrere kleinere, sich weich anfassende Partien mit gelblicher Oberfläche und bräunlich-roten zackigen, derben wallartigen Rändern. Ausstrich: viele neutrophile Zellen, oft gleichsam in kleinere Zellen zerfallen, die Kerne in ihnen teilweise pyknotisch polynukleär oder rund, spärliche neutrophile Myelozyten, einzelne eosinophile Zellen, hier und da mit rundem Kern (Myelozyten). Keine Normoblasten. Poikilozytose der roten Blutkörperchen.

10. Cirrhosis hepatis.

Blut: 5 Tage ante exitum: Hb 50 %. N = 1 339 000. W = 8000. $\frac{W}{N} = \frac{1}{160}$. P = 70 %. Kl. L = 22,5 %. Gr. L = 2,0 %.

Mo = 5 %. E = 0,5 %. Keine Myelozyten, keine kernhaltigen roten Blutkörperchen.

Milz vergrößert, 17, 11, $4^3/_4$ cm. Konsistenz weich. Auf dem Schnitt Pulpa braunrot, weich. Trabekel undeutlich. Ausstrich: seltene neutrophile, einzelne eosinophile Myelozyten. In mehreren kleinen eosinophilen Zellen (Größe eines kleinen Lymphozyten), polyknotische, runde Kerne. Einzelne Normoblasten, zwei Mastzellen mit rundem Kern.

11. Amyotrophische Lateralsklerose.

Milz 11, 7, 2,4 cm. Konsistenz schlaff. Pulpa rot. Trabekel und Follikel dicht gestellt, rötlich. Ausstrich: mäßig reichlich neutrophile Myelozyten. Eosinophile und basophil gekörnte Zellen fehlen, ebenso Normoblasten.

12. Aneurysma aortae abdominalis.

Milz derb, nicht vergrößert, zeigt tiefe, narbige Einziehungen. Pulpa fest, dunkelrot, mit deutlichen Follikeln. Ausstrich: vereinzelte neutrophile Myelozyten. Eine Mastzelle mit rundem Kern.

13. Nephritis chronica.

Milz derb vergrößert, 14, 10, 4 cm. Pulpa weich, vorquellend, deutliche Follikelzeichnung. Ausstrich: spärliche, sehr große neutrophile Myelozyten, einzelne eosinophile Myelozyten. Spärliche Normoblasten. Seltene Mastzellen mit rundem Kern. Auffallende Poikilozytose der roten Blutkörperchen.

14. Cirrhosis hepatis, Nephritis chronica.

Milz mäßig fest, von blasser Farbe, 10, $6^1/_2$, 4 cm. Auf dem Schnitt dunkelrot, deutliche Follikel- und Trabekelzeichnung. Ausstrich: spärliche neutrophile Myelozyten, relativ zahlreiche eosinophile Zellen, darunter auch Myelozyten, keine Normoblasten.

15. Stenosis mitralis.

Milz sehr derb, Trabekel deutlich sichtbar, $12^1/_2$, $8^1/_2$, 4 cm. Ausstrich: spärliche neutrophile Myelozyten, der Kern ist teils groß, rund, teils pyknotisch, rund. Keine Normoblasten.

16. Tuberculosis miliaris acuta, Meningitis tuberculosa.

Milz 16, 9, 5 cm. Auf der Oberfläche Knötchen. Konsistenz ziemlich weich. Auf dem Durchschnitt zahlreiche, weiße Knötchen. Pulpa feucht, hell und dunkelrot gefleckt, vorquellend. Ausstrich: ziemlich viele riesenzellenähnliche Gebilde. Spärliche neutrophile Myelozyten, ganz vereinzelte Mastzellen mit rundem Kern. Keine Normoblasten.

17. Endocarditis ulcerosa.

Milz stark vergrößert, 20, $10^1/_2$, 4 cm. Kapsel matt, mit fibrinösen Beschlägen. Konsistenz wenig fest. Blaurote, prominente Herde scheinen durch. Auf dem Querschnitt erscheint die Pulpa graurot, feucht, vorquellend. Die harten Herde sind kleine, frische Infarkte mit kleinen puriformen Flecken in der Umgebung. Die zu den Infarkten führenden Arterien sind durch Thrombusmassen verstopft. Ausstrich: außerordentliche Poikilozytose (Zertrümmerung) der roten Blutkörperchen. Nur neutrophil gekörnte Zellen, sehr selten erscheint der Kern fast rund (Myelozyten). Keine Normoblasten. Viele Riesenzellen.

18. Perityphlitis, Peritonitis.

Blut 1 Tag ante exitum: W = 56000. P = 87 %. Gr. L = 4 %. Mo = 6 %. Neutrophile Myelozyten 3 %.

Über das makroskopische Verhalten der Milz sind keine Angaben vorhanden. Ausstrich: zahlreiche neutrophile Myelozyten, spärliche eosinophile Myelozyten und Normoblasten.

19. Typhus abdominalis.

Blut 10 Tage ante exitum: Hb 47 %. N = 3617000. W = 5600. $\frac{W}{N} = \frac{1}{646}$. P = 78 %. Gr. L = 6 %. Kl. L = 13 %. Mo = 3 %.

Unter 200 weißen Zellen keine eosinophilen und Mastzellen. 1 Normoblast.

Milz ziemlich weich, 15, $9^1/_2$, $3^1/_2$ cm. Pulpa sehr quellend. Ausstrich: starke Poikilozytose der roten Blutkörperchen. Spärliche neutrophile Myelozyten, vereinzelte Normoblasten. Eosinophile Zellen fehlen. Eine Mastzelle mit rundem Kern.

20. Pneumonia crouposa.

Blut, kurz ante exitum: Hb 75 %. N = 3250000. W = 4500. $\frac{W}{N} = \frac{1}{720}$. P = 83 %. Gr. L = 7 %. Kl. L = 6 %. Mo = 1 %. E = 3 %.

Die Kerne der polynukleären Zellen sind gebläht und nehmen fast die ganze Zelle ein.

Milz etwas vergrößert, Pulpa quellend. Ausstrich: spärliche, neutrophile Myelozyten, spärliche Normoblasten. Ganz vereinzelte eosinophile, polynukleäre Zellen.

Die Untersuchung der Milz bei einer Reihe von Fällen auf Schnitten ergab keine für uns in Betracht kommende Veränderungen.

Fassen wir diese Befunde zusammen, so kommen wir zu folgendem Resultat:

Die Milz zeigt makroskopisch in der Mehrzahl deutliche Veränderungen. Bei den untersuchten Fällen von Erkrankung der Kreislaufsorgane und der Nieren ist sie entweder verkleinert oder normal groß, ihre Konsistenz ist sehr derb, bei septischen Erkrankungen ist sie sehr vergrößert und weich. Als normal möchte ich in ihrem makroskopischen Verhalten nur die Milz bei dem Tumor cerebri und bei der amyotrophischen Lateralsklerose bezeichnen.

Mikroskopisch sind neben den gewöhnlichen Elementen neutrophile, Leukozyten mit rundem Kern (Myelozyten) gefunden worden, außerdem zeigen die Kerne der neutrophilen, polynukleären Leukozyten neben der typischen Form auch geblähte Formen. Selbst in der Milz beim Tumor cerebri und bei der amyotrophischen Lateralsklerose, die weder unter dem Einfluß von entzündlichen oder Stauungs-

prozessen gestanden haben, werden neutrophile, Leukozyten mit rundem Kern (Myelozyten) in spärlicher Zahl beobachtet. Die eosinophilen Zellen und darunter auch die einkernigen (Myelozyten) sind viel seltener, letztere werden ganz vereinzelt bei Typhus (Fall 2), Aneurysma aortae abdominalis (12), Nephritis chronica (7 und 13, 7 war kombiniert mit Erysipel), Endocarditis und Nephritis hämorrhagica (9), Cirrhosis hepatis (14) und Perityphlitis (18) gefunden. Normoblasten dagegen waren weit häufiger vorhanden, so bei 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 13, 18, 19, 20; relativ zahlreich waren sie jedoch nur bei einer Nephritis chronica, hier waren sie aber auch kurz ante exitum im Blut konstatiert worden. Sehr auffallend war bei zwei chronischen Nephritiden die enorme Poikilozytose resp. Zertrümmerung der roten Blutkörperchen, Veränderungen, die schon lange aus der Arbeit Ponfick's:[1]) Über Hämoglobinämie und ihre Folgen („spodogener Milztumor") bekannt sind. In gleichem Maße sah man sie nur noch bei schweren septischen Erkrankungen. Bei letzteren wurde in einem Falle (9) auch eine Veränderung der vermehrten neutrophilen polynukleären Leukozyten beobachtet, ähnlich der von Ehrlich[2]) im Inhalt von Vesikatorblasen etc. beschriebenen. Die neutrophilen Leukozyten waren etwa halb so groß wie normal, der Kern polynukleär oder rund pyknotisch intensiv gefärbt, für letztere Zellen hat Ehrlich[3]) den Namen „Pseudolymphozyten" eingeführt. Ob es sich in unserm Falle um Schrumpfungs- oder Zerfallsprozesse handelte, konnte nicht mit Sicherheit entschieden werden, letzteres ist jedoch das Wahrscheinlichere, da die betreffende Milz große Erweichungsherde zeigte.

Außer den erwähnten Knochenmarkelementen wurden noch häufig Mastzellen mit rundem Kern gefunden.

Vergleichen wir nun unsere Befunde mit denen von Ebner, so kann ich ihm nur beistimmen, daß man in jeder Milz feingranulierte Zellen mit rundlichem Kern findet, ferner daß in der normalen Milz keine Normoblasten vorkommen, denn in der Milz vom Tumor cerebri und von der amyotrophischen Lateralsklerose werden neutrophile Leukozyten mit rundem Kern (Myelozyten), dagegen keine Normoblasten gefunden. Eosinophile, Leukozyten mit rundem Kern (Myelozyten) und Normoblasten treten nur in Milzen auf, die durch Stauung, entzündliche Prozesse und schwere Anämien verändert

1) Berl. klin. Wochenschr. 1883 S. 306 u. 389.
2) Zur Kenntnis des akuten Milztumors. Charité-Annalen 1884 S. 107.
3) Die Anämie. Nothnagel, Bd. 8 S. 52.

sind. Aus dem makroskopischen Verhalten kann man nie einen Schluß auf das Vorhandensein dieser Knochenmarkelemente ziehen.

Meine Beobachtungen stehen nun in Gegensatz zu denen von H. Hirschfeld,[1]) der in der Milz bei Herzkrankheiten, Aortenaneurysmen, Apoplexien neben den gewöhnlichen Elementen, Lymphozyten und mononukleäre Zellen, nur spärliche neutrophile und eosinophile polymorphkernige Zellen, dagegen nie Normoblasten und Myelozyten fand. Daß er spärliche Myelozyten nicht gesehen hat, lag vielleicht an der Insuffizienz der Kernfärbung mit Triazid, daß er Normoblasten z. B. auch bei perniziöser Anämie nicht gesehen hat, bestätigt nur, daß die Veränderungen eines Organs nicht gleichmäßig nach einem Schema erfolgen, sondern abhängen von der Schwere der Erkrankung, z. B. der Stauungserscheinungen, von dem Grad der Anämie und vielen anderen Momenten, die wir nicht kennen.

Bei Infektionskrankheiten und Bleianämie sind Knochenmarkelemente in der Milz von Engel, Dominici, Weil, H. Hirschfeld,[2]) A. Wolff,[3]) bei metastatischer Knochenkarzinose von Frese[4]) uud von mir[5]) gesehen worden.

Kernhaltige rote Blutkörperchen haben schon viel früher Bizzozero, Foà, Salvioli, Pellacani) in der Milz junger Tiere, in der Milz von Tieren nach schweren Blutverlusten, dann auch beim erwachsenen Menschen in einigen Fällen gefunden. Fast alle haben, im Gegensatz zu E. Neumann und seinem Schüler Freyer,[6]) welche kernhaltige, rote Blutkörperchen als Einschwemmung vom Knochenmark in die Milz auffassen und ihr daher eine wesentliche Bedeutung für die Neubildung roter Blutkörperchen absprechen, den Schluß gezogen, daß die Milz in den erwähnten Fällen eine wichtige Rolle bei der Blutbildung spiele.

Wenn nun aber die Milz in so zahlreichen Fällen eosinophile Leukozyten mit rundem Kern (Myelozyten), ferner Normoblasten enthält, liegt meiner Meinung nach vielleicht auch der Schluß nahe daß sie diese normalerweise enthalte, allerdings in spärlicher Zahl und daß erst infolge entzündlicher oder toxischer Ein-

1) Berl. klin. Wochenschr. 1902 S. 701.
2) l. c.
3) Berl. klin. Wochenschr. 1902 S. 840.
4) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 68 S. 387.
5) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 87 S. 553.
6) Zit. nach Ebner, l. c. S. 274 f.

flüsse, ferner auch infolge von Stauungsprozessen und schweren Anämien eine Proliferation der vorhandenen Elemente und vielleicht auch eine Einwanderung neuer Elemente auftritt. Dabei möchte ich annehmen, daß die neutrophilen, einkernigen Leukozyten (Myelozyten) schon normal in jeder Milz vorkommen und daß vielleicht die eosinophilen, einkernigen Zellen (Myelozyten) und die Normoblasten einwandern.

Nach Ehrlich sind aber die einkernigen neutrophil und eosinophil gekörnten Zellen (Myelozyten) und die kernhaltigen roten Blutkörperchen Knochenmarkelemente. Aus ihrem Auftreten in der Milz kann man den Schluß ziehen, daß die Milz Knochenmark- (hämatopoetische) Funktionen übernommen hat, vorausgesetzt, daß man diese Knochenmarkzellen oder auch nur eine Art von ihnen im Blut nicht findet.

Bei den perniziösen Anämien sind im Blut neutrophile Myelozyten, Normoblasten und Megaloblasten vorhanden, in der Milz werden sie auch gefunden, außerdem aber noch relativ zahlreiche eosinophile Myelozyten. Dieses Moment scheint mir zu beweisen, daß auch hier die Milz eine hämatopoetische Funktion übernommen hat.

Was nun die übrigen Untersuchungen betrifft, so sind neutrophile, eosinophile Myelozyten und Normoblasten gemeinsam nur in wenigen Milzen gefunden worden, Normoblasten und neutrophile Myelozyten zusammen dagegen weit häufiger. Nur in fünf Fällen ist aber eine Blutuntersuchung kurz ante exitum zum Vergleich mit der späteren Milzuntersuchung gemacht worden, diese ergab bei Cirrhosis hepatis (10) im Blut keine Knochenmarkelemente, in der Milz spärliche neutrophile und eosinophile Myelozyten, einzelne Normoblasten; bei Nephritis chronica (8) im Blut zwei Normoblasten, in der Milz mäßig reichliche neutrophile Myelozyten und viele Normoblasten; bei Perityphlitis (18) im Blut 3% neutrophile Myelozyten, in der Milz zahlreiche neutrophile und spärliche eosinophile Myelozyten, spärliche Normoblasten; bei Typhus abdominalis (19) im Blut neben 200 weißen Blutkörperchen ein Normoblast, in der Milz spärliche neutrophile Myelozyten und vereinzelte Normoblasten; bei Pneumonie (20) im Blut keine Knochenmarkelemente, in der Milz spärliche neutrophile Myelozyten und Normoblasten.

Aus diesen Fällen können wir wohl mit Sicherheit den Schluß

ziehen, daß die Milz hier eine myeloide Umwandlung erfahren und damit wahrscheinlich auch eine hämatopoetische Funktion übernommen hat.

Denselben Schluß können wir wohl auch in den übrigen Fällen, bei denen eine Blutuntersuchung intra vitam nicht gemacht worden ist, ziehen.

Da nun aber auch in der normalen Milz Knochenmarkelemente vorkommen, muß an die Möglichkeit gedacht werden, daß sie sich auch an der Blutbildung beteiligt. Indessen ist das untersuchte, sicher normale Milzmaterial, d. h. welches nicht beeinflußt war durch Entzündung, Stauung, Anämie etc., zu gering, um solche weitgehenden Schlüsse mit Sicherheit daraus zu ziehen.

Meinem hochverehrten Chef Herrn Professor Lichtheim sage ich hiermit meinen besten Dank für die Anregung zu dieser Arbeit und für die freundliche Unterstützung.

X.

Aus der medizinischen Klinik in Tübingen.

Über die Spezifizität des Fibrinfermentes und seiner Vorstufen.

Von

Dr. Muraschew

aus Moskau.

Die theoretische Auffassung des Vorganges der Blutgerinnung ist durch die Untersuchungen der letzten Zeit ganz wesentlich gefördert worden. Die Arbeiten von Hewlett (1), Fuld (2) und Morawitz (3) über die Entstehung des Fibrinfermentes bedeuten insofern einen Fortschritt in der Erkenntnis dieses verwickelten Problems, als sie geeignet scheinen einen großen Teil der Widersprüche zu erklären, die bisher das Studium der Gerinnungsliteratur erschwerten.

Alexander Schmidt (4) lehrte, daß im zirkulierenden Plasma eine Vorstufe des Fibrinfermentes, ein Prothrombin, gelöst vorhanden sei, das durch zymoplastische Substanzen aktiviert und in wirksames Fibrinferment übergeführt wird. Die zymoplastischen Substanzen sollten durch den extravaskulär erfolgenden Zerfall der Leukozyten frei werden.

Demgegenüber behaupteten Pekelharing (5) und Arthus (6), daß eine Vorstufe des Fibrinfermentes, ein Prothrombin durch die Einwirkung von Kalksalzen in Thrombin übergehen könne, was den Befunden von Hammarsten (7) entsprach. Das Prothrombin sollte nicht schon im zirkulierenden Plasma gelöst sich finden, sondern von geformten Elementen abstammen.

Morawitz (3) konnte nun zeigen, daß diese beiden einander scheinbar widersprechenden Anschauungen nicht unvereinbar sind. Er bewies, daß das Fibrinferment durch die Einwirkung der Thrombokinase, die vielleicht zum Teil den Schmidt'schen zymoplastischen Substanzen entspricht, auf eine Vorstufe des Fibrinfermentes, das Thrombogen, entsteht. Dieser Vorgang der Aktivierung findet nur

bei Anwesenheit löslicher Kalksalze statt. Der Begriff des Prothrombins im Sinne Pekelharing's umfaßt daher das Thrombogen und die Thrombokinase, die wegen Mangel bei Kalksalzen nicht miteinander reagieren.

Während das Thrombogen sich nur im Blute findet, kann Thrombokinase aus allen Geweben dargestellt werden. Die bei der normalen Blutgerinnung wirksame Kinase entstammt vornehmlich den Plättchen oder Leukozyten. Im Gegensatz zu Alexander Schmidt glaubt Morawitz (3), daß auch das Thrombogen, das dem Schmidt'schen Prothrombin entspricht, sich nicht schon gelöst im zirkulierenden Plasma vorfindet. Er ist geneigt, in den Blutplättchen die Hauptquelle des Thrombogens zu sehen.

Das zirkulierende Blut bleibt demnach flüssig, weil es vor allem keine Thrombokinase, wahrscheinlich auch kein Thrombogen enthält. Es ist anzunehmen, daß sich geringe Mengen von Fibrinferment schon im zirkulierenden Blute durch Austritt dieser Substanzen aus den geformten Elementen bilden, wie Schmidt (4) und seine Schüler wahrscheinlich gemacht haben. Jedoch können diese geringen Fermentmengen nicht wirken, da sie durch ein Antithrombin unwirksam gemacht werden, das sich vermutlich schon im zirkulierenden Blute findet. Dieses Antithrombin ist bisher nur im Oxalat- und Fluoridplasma nachgewiesen worden. Es ist daher von Interesse, daß es mir gelungen ist, die Anwesenheit desselben auch im Gansplasma sehr wahrscheinlich zu machen, das nach Delezenne's (8) Vorschriften ohne jeden Salzzusatz gewonnen wurde. Diese Tatsache ist deswegen wichtig, weil hierbei alle Einwände wegfallen, die gegen die von Morawitz (3) gewonnenen Resultate an Oxalatplasma etc. erhoben werden könnten.

Das nach Delezenne's (8) Vorschriften gewonnene reine Gansplasma gerinnt sehr leicht auf Zusatz von etwas Gewebssaft, obwohl der Gewebssaft kein Ferment, sondern nur Kinase enthält. Daraus schlossen Morawitz (3) und Fuld (2), daß im Gansplasma einer der beiden Faktoren, die das Fibrinferment bilden, nämlich das Thrombogen, schon vorhanden sei. Auffallend langsam gerinnt dagegen Gansplasma auf Zusatz von Gansserum, das durch Schlagen des nach Delezenne gewonnenen Gansblutes erhalten wurde, also nicht mit Gewebssaft in Berührung gekommen war, mithin nur wenig Thrombokinase enthalten konnte. Diese durch Gansserum im Gansplasma erzeugten Gerinnungen schritten so langsam fort und blieben so lange stationär, daß man an die von Arthus (9) und Morawitz (3) beschriebene Gerinnung des Fluoridplasmas

auf geringen Serumzusatz unwillkürlich erinnert wurde. Es lag daher nahe, zu untersuchen, ob auch hier wie im Fluoridplasma ein Antikörper eine wesentliche Rolle spielt. In der Tat stellte sich heraus, daß Gansserum eine Fibrinogenlösung viel schneller zum Gerinnen bringt als das gleiche Volumen Gansplasma.

Versuch.

Fibrinogenlösung	Gansplasma	Gansserum aktiviert mit $CaCl_2$	Geronnen nach
5 ccm	—	10 Tropfen	1 Stunde 30 Minuten.
—	5 ccm	10 Tropfen	nach 10 St. part. Gerinnung, nach 24 St. total geronnen.

Da mehrere Versuche dieselben Resultate gaben, war es sehr wahrscheinlich, daß Gansplasma einen gerinnungshemmenden Körper enthält. Diese Ansicht konnte noch weiter dadurch gestützt werden, daß sich zeigen ließ, daß durch Erhitzen inaktiviertes Gansplasma die Gerinnung einer Fibrinogenlösung durch Gansserum verhindert.

Versuch.

Fibrinogenlösung	Gansplasma $^1/_4$ St. auf 58° erhitzt	Gansserum aktiviert mit $CaCl_2$	Geronnen nach
5 ccm	—	10 Tropfen	1 Stunde 30 Minuten
5 ccm	2 ccm	10 Tropfen	Ungeronnen nach 24 Stunden.

Es scheint also, daß der Antikörper des Gansplasmas relativ hitzebeständig ist und durch die beim Erwärmen eintretende Koagulation des Fibrinogens in seiner Wirkung nicht nachweislich beeinträchtigt wird.

Die Tätigkeit dieses Antikörpers macht sich am deutlichsten bei Zusatz von Gansserum geltend, doch scheint es, daß eine weniger ausgesprochene Hemmung auch bei Zusatz von Serum verschiedener anderer Tiere zu beobachten ist. Es würde das auf eine Spezifität der Thrombine in der Wirbeltierreihe hinweisen. Allerdings sind die Resultate hier nur mit Vorsicht zu verwerten, da, wie wir weiter unten Gelegenheit haben werden zu zeigen, eine derartige Spezifiziät sich sonst nicht nachweisen läßt.

Wir haben diese Versuche über das Antithrombin des Gansplasmas hier ausführlicher wiedergegeben, weil durch die Entdeckung eines derartigen Körpers, wie es scheint, die Ursachen des flüssigen Zustandes des Blutes innerhalb der Gefäße, der seit Brücke bisher immer auf einen von der lebenden Gefäßwand aus-

gehenden unbekannten Einfluß zurückgeführt wurde, unserem Verständnis näher gerückt wird.

Da durch die Untersuchungen von Morawitz (3), deren Resultate den gleichzeitig und unabhängig davon gewonnenen Befunden von Fuld (2) entsprechen, ein Zusammenwirken mehrerer Substanzen bei der Entstehung des Fibrinfermentes als sichergestellt angesehen werden kann, war es notwendig zu untersuchen, ob man imstande ist sich eine nähere Vorstellung über den zugrunde liegenden chemischen Vorgang zu bilden, besonders im Hinblick darauf, daß die Theorie Ehrlich's über die komplexe Natur der Hämolysine von Delezenne scheinbar mit Erfolg bereits auf ein Ferment, das Trypsin, übertragen worden ist.

Einer der Wege, die zum Ziele führen konnten, war eine Untersuchung der Spezifizität des Fibrinfermentes und seiner Vorstufen in der Reihe der Wirbeltiere. Auf Anregung von Herrn Professor Krehl unternahm ich es daher, zu untersuchen, ob einerseits das Fibrinferment als Ganzes, andererseits aber die Thrombokinase oder das Thrombogen einiger Repräsentanten der verschiedenen Klassen der Wirbeltiere in gleicher oder verschiedener Weise auf dieselbe Fibrinogenlösung einwirkten.

Herr Dr. Morawitz hat mich sowohl bei der Ausführung der Versuche, als auch bei Abfassung der Arbeit mit Rat und Tat auf das Wirksamste unterstützt.

Was zunächst die Spezifizität des Thrombins anlangt, so sind die Ansichten darüber in der Literatur etwas geteilt.

Während Duclaux (10) annimmt, daß die Thrombine der verschiedenen Wirbeltiere identisch seien, liegen Angaben von Bordet und Gengou (11) sowie Fuld (12) vor, die auf eine relative Spezifizität der Thrombine in der Wirbeltierreihe hinweisen. Bordet und Gengou glaubten eine Spezifizität durch einen immunisatorisch erzeugten Antikörper nachweisen zu können, während Fuld angibt, daß Gewebssaft vom Vogel, den er damals noch als Ferment ansah, oxalatiertes Pferdeplasma nicht zum Gerinnen bringt, während umgekehrt Pferdeserum Vogelplasma ebenfalls nicht koaguliert. Seitdem wir wissen, daß die Gewebssäfte allein die Thrombokinase, die nur bei Anwesenheit von Kalk wirkt, nicht aber fertiges Thrombin enthalten, und im Vogelplasma ein relativ stark wirkender Antikörper vorhanden ist, kann die Beweiskraft der Versuche Fuld's nicht mehr als ausreichend angesehen werden. Der Antikörper von Bordet und Gengou ist aber vielleicht kein Antithromkin, sodern eine Antikinase.

Eine sichere Entscheidung dieser Frage erschien um so mehr wünschenswert, als Loeb (13) neuerdings gestützt auf Versuche, die er mit Gansplasma als Indikator anstellte, wiederum die Ansicht vertreten hat, daß spezifische Unterschiede der Thrombine nur zwischen Wirbeltieren und Wirbellosen bestehen, daß dagegen die Thrombine aller Wirbeltiere vorerst als identisch angesehen werden können, da sie sämtlich Gansplasma koagulieren.

Als Indikator des Fibrinfermentes benutzten wir in unseren Versuchen Fibrinogenlösungen aus Rinderplasma, die in bekannter Weise nach Hammarsten's (7) Angaben hergestellt wurden. Die Gewinnung einer reinen Fibrinogenlösung aus Rinderplasma bietet einige Schwierigkeiten, die sich bei Verarbeitung von Pferdeplasma nicht in dem Maße finden. Vor allem gelingt die Ausfällung des Fibrinogens durch Kochsalz erst bei Zusatz von etwas Säure und ist auch dann häufig unvollständig. In einigen Fällen gelang es überhaupt nicht, eine flockige Ausscheidung zu erreichen; das Fibrinogen schied sich, besonders bei der zweiten Umfällung, kolloidal resp. als ganz feiner, homogen aussehender Niederschlag aus, der nur durch Zentrifugieren abgetrennt werden konnte. Es gelang in solchen Fällen nie profermentfreie Fibrinogenlösungen zu gewinnen.

Weiterhin kam als Indikator noch Gansplasma zur Verwendung. Es wäre sehr wünschenswert gewesen, auch noch ein Plasma eines Kaltblüters zu prüfen; leider gelang das nicht, da die zur Verfügung stehenden Tiere, Frösche und Fische, zu wenig Blut lieferten. Sonst ständen diesen Versuchen insofern keine Schwierigkeiten im Wege, als das Blut der Kaltblüter nach Delezenne's (8) Angaben sich ebenso verhält, wie das der Vögel, d. h. bei Vermeidung der Berührung mit den Geweben nicht spontan gerinnt. Als Fermentlösungen kamen die Sera von Repräsentanten verschiedener Klassen der Wirbeltiere in Betracht und zwar: Rind, Hund, Kaninchen, Ratte, Gans, Frosch, Fisch. Es wurde darauf geachtet, daß das Blut möglichst ohne Berührung mit den Geweben entnommen wurde, um einen Überschuß von Thrombokinase in den Sera zu vermeiden. Jedoch ließ sich das bei Fröschen und Fischen nicht vollkommen durchführen.

Das Resultat sehr zahlreicher Versuche bestand im wesentlichen darin, daß gezeigt werden konnte, daß die Sera sämtlicher untersuchter Tiere sowohl Fibrinogenlösung als auch Gansplasma zum Gerinnen bringen.

Es würde das also im Sinne der Angaben von Loeb (13) sprechen und eine Spezifizität der Thrombine nicht sehr wahrscheinlich erscheinen lassen.

Wir haben auch versucht durch Anstellen quantitativer Gerinnungsversuche zu ermitteln, ob vielleicht eine relative Spezifizität sich nachweisen läßt, was a priori nicht unwahrscheinlich war, da ja z. B. die Bakterienagglutinine nicht absolut, sondern nur relativ spezifisch sind und die Agglutination in vielen Fällen sich auch, wenn auch in schwächerem Maße, gegenüber verwandten Bakterien geltend macht.

Unsere in dieser Richtung angestellten Versuche haben jedoch deswegen zu keinem befriedigenden Resultat geführt, weil uns zu vergleichenden Versuchen keine geeigneten Indikatoren zur Verfügung standen. Nur die Fibrinogenlösung, nicht aber das Gansplasma konnte als indifferenter Indikator angesehen werden, da letzteres einen Antikörper, ferner auch Thrombogen enthält und man nicht übersehen kann, was für Reaktionen sich nach Zusatz von Serum in dem Gansplasma abspielen.

Auch die scheinbar relativ spezifische Wirkung des im Gansplasma nachgewiesenen Antikörpers, die wir oben erwähnten, darf nur mit Vorsicht für eine Spezifizität der Thrombine ins Feld geführt werden. Denn man kann bisher nicht mit Sicherheit sagen, ob nur das mit dem Serum zugeführte Thrombin sich an der Gerinnung des Gansplasmas beteiligt oder ob dabei noch andere Prozesse mitspielen, z. B. eine Aktivierung des im Gansplasma vorhandenen Thrombogen durch die im Serum sich vorfindende Kinase oder eine Änderung des Thrombingehaltes des Serums durch eine Verschiebung des zwischen Thrombogen und Kinase bestehenden Gleichgewichtszustandes.

Wir wollen daher unsere Ansicht über die Spezifizität der Thrombine in der Wirbeltierreihe dahin präzisieren: Eine ausgesprochene Spezifizität besteht sicherlich nicht, ob eine relative Spezifizität vorliegt läßt sich nicht ganz sicher entscheiden. Jedenfalls findet sich bisher kein zwingender Grund, etwas derartiges anzunehmen Gegen die Spezifizität spricht z. B. auch der Umstand, daß das Antithrombin des Blutegels, soweit uns bekannt ist, in gleicher Weise gegen die Thrombine sämtlicher warmblütiger Tiere wirkt.

Nebenbei sei bemerkt, daß unsere Versuche erkennen ließen, daß der Thrombingehalt der Sera von Tieren derselben Spezies ganz enorme Schwankungen auch unter sonst ganz gleichen Bedingungen zeigen kann. So fand sich, daß gleiche Mengen Hundeserum, das von verschiedenen Tieren stammte, einen ganz verschiedenen Thrombingehalt aufwies. Dieselbe Fibrinogenlösung wurde durch die

gleiche Menge Serum des ersten Tieres schon in einer, des zweiten erst in über 7 Stunden zum Gerinnen gebracht. Auffallenderweise war auch die Leber des zweiten Hundes scheinbar sehr arm an Kinase, woraus vielleicht geschlossen werden darf, daß diese schon von Alexander Schmidt beobachteten Schwankungen des Thrombingehaltes des Serums in gewissen Fällen auf Mangel an Kinase zurückgeführt werden können. Natürlich kämen noch andere Momente in Frage, besonders Verschiedenheiten in der Bildung der inaktiven, stabilen Modifikation des Thrombins, des β-Profermentes (cf. Morawitz und Fuld).

Schon in den Arbeiten von Hewlett (1) und Morawitz (3) finden sich Angaben darüber, daß jedenfalls der Thrombokinase eine größere Spezifizität zukommt als dem Thrombin. Detailliertere Angaben über die Spezifizität der Kinase macht Loeb (13), der jedoch die Natur des wirksamen Prinzips der Gewebssäfte der Thrombokinase insofern nicht richtig beurteilt hat, als er in demselben einen Körper sieht, der ganz analog wie das Fibrinferment wirkt, was den früheren Anschauungen entspricht. Loeb bezeichnet die wirksamen Substanzen der Gewebe als Koaguline und schreibt ihnen im Gegensatz, zum Fibrinferment eine Spezifizität in der Wirbeltierreihe zu. Da wir wissen, daß die Koaguline Loebs unserer Thrombokinase entsprechen, also einen integrierenden Faktor bei der Entstehung des Fibrinferments bilden, war es von Interesse zu untersuchen, ob die Thrombokinase im Gegensatz zum fertigen Thrombin spezifische Eigenschaften erkennen läßt. Nach Loeb's Versuchen scheint es sich dabei im wesentlichen um eine relative Spezifizität zu handeln, da zwar die Gewebsextrakte derselben Tiere die Gerinnung des aus der Karotis ausfließenden Blutes am stärksten beschleunigen, aber auch die Extrakte anderer Tiere, wenn auch in geringerem Maße, wirksam sich erwiesen. Nur die Gerinnung des Froschblutes schien durch Zusatz von Gewebssaft höherer Tiere etwas verlangsamt zu werden, was vielleicht auf eine absolute Spezifizität schließen ließe.

Die Methodik von Loeb — Beobachtung der Gerinnungszeit des ausfließenden Blutes mit und ohne Zusatz von Gewebssaft — erschien uns nicht sehr geeignet die vorliegende Frage sicher zu entscheiden. Wir machten uns vielmehr die von Morawitz ermittelte Tatsache zunutze, daß nämlich im Serum sich neben fertigem Thrombin und β-Proferment noch eine gewisse Menge Thrombogen findet, die der Aktivierung durch Kinase bei der normalen Gerinnung entgangen war. Dieses Thrombogen des Serums

kann später durch Zusatz von Gewebssaft aktiviert und die große, neu entstandene Fermentmenge durch Einwirkung des Gemisches auf eine Fibrinogenlösung erkannt werden, z. B.

Versuch.

Fibrinogenlösung	Rinderserum	Gewebssaft	Geronnen
5 ccm	10 Tropfen	5 Tropfen	nach 10 Minuten.
5 ccm	10 Tropfen	—	nach 1 Stunde 25 Minuten.

Daher war die Anordnung unserer Versuche derart gewählt, daß wir Serum verschiedener Tiere (Thrombogen) mit dem Gewebssaft, meistens Lebersaft, anderer Gattungen (Thrombokinase) kombinierten, und die durch die Kinase bewirkte Aktivierung des Thrombogens (also Neubildung von Ferment) durch Zusatz von Fibrinogenlösung als Fermentindikator prüften. Beim Gansplasma konnte man sich darauf beschränken einfach Gewebssaft zuzusetzen, da Gansplasma sowohl Thrombogen als Fibrinogen enthält.

Sehr zahlreiche, in dieser Richtung angestellte Versuche hatten kurz gesagt das Resultat, daß im Gegensatz zum Fibrinferment die Thrombokinase (oder das Thrombogen) in der Wirbeltierreihe, wie zu erwarten war, in der Tat eine deutlich ausgeprägte Spezifizität erkennen läßt. In gewissen Fällen handelt es sich dabei um eine relative, in anderen aber zweifellos um eine absolute Spezifizität.

a) Kreuzungsversuche mit den Kinasen und Thrombogenen verschiedener Säugetiere.

Loeb meinte innerhalb der Reihe der Säugetiere wenigstens eine relative Spezifizität nachweisen zu können, indem z. B. Extrakt aus Kaninchenleber die Gerinnung von Kaninchenblut stärker beschleunigte, als die Gewebsextrakte anderer Säugetiere. Wir haben ein derartiges Verhalten jedenfalls nicht in allen Fällen beobachten können. Zum Beleg mag ein Versuch mitgeteilt werden.

Versuch.

Fibrinogen	Rinderserum	Leberextrakt 5 Tropfen	Chlorkalzium	Geronnen nach
5 ccm	10 Tropfen	—	2 Tropfen	1 Stunde 25 Minuten
„	„	Rind	„	10 Minuten
„	„	Ratte	„	10 „
„	„	Kaninchen	„	11 „
„	„	Hund	„	25 „

Man ersieht also daraus, daß die Kinasen von Ratte und Kaninchen das Thrombogen des Rinderserum ebensogut aktivieren, wie die Kinase vom Rind. Nur die Hundekinase schien schwächer zu wirken; da sich die schwächere Wirkung in 3 angestellten Versuchen gleichmäßig vorfand, ist es wohl möglich, daß man es mit einer Andeutung einer relativen Spezifizität zu tun hat. Dagegen ließ sich Hundeserum durch Rindleber sehr gut aktivieren. Jedenfalls wird man soviel sagen, daß irgendeine deutlichere Spezifizität der Kinasen innerhalb der Klasse der Säugetiere nicht vorliegt.

b) Kreuzungsversuche mit den Kinasen der Säugetiere und den Thrombogenen niederer Tiere.

Die Gewebssäfte sämtlicher Säugetiere, soweit sie bisher geprüft werden konnten, sind imstande Gansplasma zum Gerinnen zu bringen und Gansserum gegenüber einer Fibrinogenlösung zu aktivieren, d. h. also das Thrombogen der Gans in Thrombin überzuführen. Doch machen sich hierbei schon Differenzen bemerkbar, indem, wie Hewlett (1) und Morawitz (2) bereits hervorhoben, die Kinase vom Rinde auffallend schwach auf Gansplasma wirkt.

Versuch.

Gansplasma	Leberextrakt 5 Tropfen	Geronnen
2 ccm	Gans	2 Minuten
2 „	Hund	3 „
2 „	Rind	13 „
2 „	Kaninchen	3 „

Ebenso vermag die Kinase vom Rinde nur langsam Gansserum gegenüber einer Fibrinogenlösung zu aktivieren.

Über den Einfluß der Säugetierkinasen auf das Serum von Fischen und Fröschen kann ich leider keinen befriedigenden Aufschluß geben. Zwar konnte niemals eine Aktivierung beobachtet werden, jedoch erwiesen sich auch die Kinasen von Fisch und Frosch dem eigenen Serum gegenüber unwirksam, ja sie hemmten sogar, ebenso wie die Gewebssäfte der anderen Tiere, die Gerinnung einer Fibrinogenlösung durch diese Sera. Es liegt das offenbar daran, daß bei der Entnahme des Blutes eine sehr innige Berührung desselben mit den Geweben nicht vermieden werden konnte und wahrscheinlich eben schon alles Thrombogen durch Kinase in dem Serum aktiviert war. Daher können diese Versuche nicht als be-

weiskräftig angesehen werden; jedoch scheint aus Loeb's Angaben, der mit Ochsenfröschen arbeitete, hervorzugehen, daß die Kinasen der Säugetiere in der Tat nicht im stande sind, das Thrombogen von Fröschen zu aktivieren.

c) Kreuzungsversuche mit Kinasen niederer Tiere und den Thrombogenen der Säugetiere.

Es wurde hier die Einwirkung von Extrakten aus Gansleber, Fisch- und Froschmuskeln sowie aus Kaviar und Froschleber auf die Sera verschiedener Säugetiere geprüft.

In allen Fällen konnte gezeigt werden, daß das Thrombogen der Säugetiere sich nicht durch Zusatz von Gewebssaft niederer Tiere aktivieren läßt. Auch Gansleber erwies sich wirkungslos, was um so bemerkenswerter ist, als umgekehrt die Kinasen der Säugetiere das Thrombogen der Gans aktivieren.

Bei den Versuchen durch Zusatz von Gewebssaft niederer Tiere zum Serum von Säugetieren Gerinnung einer Fibrinogenlösung zu erziehlen, zeigte es sich, daß der Zusatz von Gewebssaft in vielen Fällen sogar die Gerinnung verhinderte, die sonst durch die Anwesenheit des Serum eingetreten wäre. Ähnliches ließ sich auch bei Zusatz von Gewebssaft zum Frosch- und Fischserum in vielen Fällen beobachten. Man könnte geneigt sein, diese Verhinderung der Gerinnung auf die Anwesenheit von Antithrombin in den Gewebssäften zurückzuführen. Jedoch glauben wir, daß eine derartige Annahme nicht zutreffend ist, da sich bei diesen Versuchen stets nach ein bis mehreren Stunden ein Niederschlag in der vorher klaren Lösung vorfand, der wahrscheinlich durch Einwirkung des Gewebssaftes auf das Fibrinogen resp. durch Fällung desselben entstanden war. Auch die Gewebssäfte allein, ohne Zusatz von Serum zeigen diese Wirkung. Jedenfalls ist dieselbe nicht als Präzipitinwirkung aufzufassen, da sie nur sehr langsam eintritt. Es ist möglich, daß dabei bakterielle Vorgänge eine Rolle spielen, da die Gewebssäfte sehr schnell faulen. Wir glauben daher, daß diese scheinbar gerinnungshemmende Wirkung, die bisweilen bei Zusatz von Gewebssaft niederer zum Serum höherer Tiere und umgekehrt (z. B. bei Fisch und Froschserum) beobachtet wird, nicht auf der Einwirkung von Antithrombinen, sondern auf einer Veränderung des Fibrinogens beruht, die sich geltend macht, bevor das nicht aktivierte, also nur sehr langsam wirkende Serum Gerinnung herbeizuführen imstande ist.

Auffallend war, daß Zusatz von Gansleber zu einer Mischung von Rinderserum und Rinderleber stets zu einer merklichen Ver-

zögerung der Gerinnung führte. Vielleicht wird ein Teil des Thrombogens durch einen Bestandteil der Gansleber, möglicherweise die Kinase, in einer unwirksamen Bindung festgehalten. Doch kann das natürlich nicht mehr wie eine Vermutung sein.

d) Kreuzungsversuche mit Kinasen von Kaltblütern und dem Thrombogen der Gans.

Es konnte hier nur die Einwirkung der Gewebssäfte von Fisch und Frosch auf Gansplasma und Gansserum studiert werden. Stets erfolgte Gerinnung des Gansplasma, die Kinasen der Kaltblüter konnten also Thrombogen vom Vogel aktivieren. Jedoch verliefen die erzielten Gerinnungen langsamer, als die mit Gewebssäften von Säugetieren, durchschnittlich etwa in 10—15 Minuten. Ob es sich hier um eine relative Spezifizität handelte oder die Gewebssäfte der Kaltblüter an sich ärmer an Thrombokinase waren, konnte mangels geeigneter Indikatoren nicht entschieden werden.

Die vorliegenden Untersuchungen können natürlich keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben, da die Anzahl der untersuchten Tierarten aus äußeren Gründen zu gering war. Immerhin ist es gelungen, soviel festzustellen, daß bestimmte Anhaltspunkte für eine Spezifizität der Thrombine innerhalb der Wirbeltierordnung nicht beigebracht werden können, was mit den Anschauungen von Duclaux (10) und Loeb (13) übereinstimmt. Dagegen ist gezeigt worden, daß die Kinasen und Thrombogene, jedenfalls der eine dieser Faktoren, eine zum Teil sehr deutlich ausgesprochene spezifische Wirkung erkennen läßt.

Betrachtet man unsere Befunde vom Standpunkte der von Ehrlich für die Wirkung der komplexen Hämolysine aufgestellten Theorie und nimmt man z. B. an, daß die Thrombokinase dem Ambozeptor entspricht, so wird man sich folgende Vorstellung bilden können: Da die Thrombine nicht spezifisch sind, kann die beobachtete Spezifizität nicht bedingt sein durch die Rezeptoren des Fibrinogens oder die zytophile Gruppe des Ambozeptor (der Thrombokinase), sondern durch die Komplementophile desselben resp. das Komplement (Thrombogen). Da fernerhin die Kinasen der Säuger auch Vogelthrombogen aktivieren können, nicht aber die Kinasen der Vögel Säugetierthrombogen, so müßte man der Säugetierkinase mindestens zwei komplementophile Gruppen zuschreiben. Weiterhin konnten wir zeigen, daß die Kinasen der Kaltblüter zwar Vogelthrombogen, nicht aber das der Säugetiere aktivieren; daher müssen wir demselben ebenfalls mehrere komplementophile Gruppen zuweisen, wenn wir annehmen, daß Vogelthrombogen von dem niederer

Tiere verschieden ist, wofür allerdings ein strikter Beweis noch nicht geliefert werden konnte. Demnach würden also die Kinasen von Säugetier und Kaltblüter mindestens eine gemeinsame komplementophile Gruppe, nämlich die für Vogelthrombogen besitzen. Über die Vogelkinase läßt sich nur sagen, daß sie jedenfalls keine komplementophile Gruppe für das Säugetierthrombogen besitzt.

Etwas anders würde sich das Verhältnis gestalten, wenn man das Thrombogen als Ambozeptor, die Kinase als Komplement ansehen würde. Dann würden dem Säugetier- und Vogelambozeptor eine gemeinsame komplementophile Gruppe zukommen, eine andere Gruppe dem Vogel- und dem Kaltblüterambozeptor. In diesem Falle hätten also Säugetier- und Kaltblüterambozeptor keine gemeinsame komplementophile Gruppen.

Jedenfalls zeigen diese Ausführungen, daß eine Deutung der von uns beobachteten Erscheinungen an der Hand der Ehrlichschen Anschauung über die Natur der Hämolysine sehr wohl möglich ist. Da jedoch sonst keine Tatsachen vorzuliegen scheinen, die eine derartige Auffassung stützen könnten, möchten wir uns vorerst an diese zwar präzise und klare, aber auch für diesen Fall zu spezielle Auffassung nicht binden. Mit der Annahme einer aktivierenden Wirkung durch eine Kinase ist zwar weniger gesagt, aber auch nicht so viel präjudiziert.

Literatur.

1. Hewlett, Arch. f. exper. u. Pathol. Pharm. XLIX S. 319.
2. Fuld, Zentralblatt f. Physiolog. 19. Dezember 1903 Heft 19.
3. Morawitz, Deutsch. Archiv f. klin. Medizin Bd. LXXIX S. 1. Hofmeister's Beiträge IV S. 381.
4. Alexander Schmidt, Zur Blutlehre. Leipzig 1892.
5. Pekelharing, Die Bedeutung der Kalksalze für die Blutgerinnung. Festschrift f. Virchow 1891 I.
6. Arthus, La Coagulation du Sang. Scientia Nr. 5.
7. Hammarsten, Zeitschrift f. physiologische Chemie 1896/97 S. 333 Bd. 22.
8. Delezenne, Arch. de Physiol. 9 (2) 333 1897. C. R. de la Soc. Biol. 1896 S. 1281, 1897 S. 462.
9. Arthus, Journal de Physiol. et Pathol. gen. 1901 887.
10. Duclaux, Mikrobiologie t. II 1899 chap. 17 u. 39.
11. Bordet und Gengou, Annales de l'inst. Pasteur. Bd. 15 S. 129 1901.
12. Fuld, Hofmeister's Beiträge Bd. 2 1902.
13. Loeb, The Montreal Medical Journal, July 1903. The Medical News, New York 1. August 1903.

XI.

Besprechungen.

Friedrich Müller, Allgemeine Pathologie der Ernährung. Handbuch der Ernährungstherapie und Diätetik von E. v. Leyden. Zweite umgearbeitete Auflage.

Die in neuer Auflage vorliegende Arbeit, welche schon in ihrer ursprünglichen Gestalt zu einem wirklich hochgeschätzten Leitfaden in den einschlägigen Fragen für den Kenner sowohl, wie für die Jünger unserer Wissenschaft geworden war, erweist sich, entsprechend der regen Produktion auf dem Gebiete der Stoffwechselpathologie, als eine erheblich erweiterte, und, soweit es eine kritisch sorgfältig gesichtete Auswahl neuen Stoffes gebot, auch geänderte.

Eine praktische Umgestaltung betrifft zunächst die schärfere Trennung des physiologischen Teiles von der Erörterung pathologischer Verhältnisse.

Im ersteren erhalten wir in prägnanter Darstellung einen umfassenden Überblick über den gegenwärtigen Stand der Physiologie der Ernährung. Es ist mir leider nicht möglich, hier auf alle einzelnen Kapitel der glänzend geschriebenen Abhandlung einzugehen. Unter den vorwiegend neu bearbeiteten interessiert vor allem bei der Schilderung des Schicksals der eingeführten organischen Nahrungsmittel die Darstellung der die Eiweißsynthese betreffenden Fragen, resp. im Anschluß hieran die Behandlung der autolytischen Vorgänge, deren Bedeutung für die Pathologie ja gerade F. Müller selbst eindringlich hervorgehoben hat. Hinsichtlich des Fettabbaues im Organismus teilt der Verfasser die Auffassung, daß bei Mangel an Kohlehydraten in der Nahrung die Fettzersetzung über die Acetonkörper geht. Gegen die Annahme, daß die Spaltung der Kohlehydrate über die Glukuronsäure erfolge, wie neuerdings öfter behauptet worden ist, werden ernste Bedenken vorgebracht. Bei der Schilderung des Gesamtstoffwechsels befaßt sich Müller auch eingehend mit der Eiweißmast, es werden hier zahlenmäßige Berechnungen für die Möglichkeit der Zunahme von zirkulierendem Eiweiß beigebracht.

Im zweiten, pathologischen Teil hat mich am meisten die erweiterte

Bearbeitung der diabetischen und gichtischen Stoffwechselstörung gefesselt. Daran anschließen möchte ich die eingehende Schilderung der Alkaptonurie und Cystinurie, worüber ja gerade die letzten Jahre klarere Vorstellungen gebracht haben.

Das Studium auch dieser neuen Auflage bringt nicht bloß, wie ich mit besonderem Vergnügen feststelle, dem mit dem Gegenstand Vertrauten Anregung und Genuß, sondern wird nach wie vor bei der klaren, stets den Kern der Frage treffenden Darstellung ein verläßlicher Wegweiser für Alle bleiben, denen es ernst ist, sich in den vielfach komplizierten Gegenstand einzuarbeiten. F. Kraus (Berlin).

XII.

Aus der dermatologischen Klinik und dem physiologisch-chemischen Institute zu Breslau.

Über den Hauttalg beim Gesunden und bei einigen Hauterkrankungen.

Von

Dr. P. Linser

in Breslau.

Ein gewisser Gehalt in ätherlöslichen, fettartigen Substanzen gehört zu den wesentlichen Bestandteilen jeder normalen Epidermis. Überall, wohin wir sehen in der Natur, in Tier- und Pflanzenreich treffen wir dieselben auf der Oberfläche der Organismen: Bei den Säugetieren sind es meist drüsige Gebilde, die mit einer gewissen Regelmäßigkeit über den ganzen Körper verteilt der Haut den nötigen Fettgehalt verleihen. Die Vögel haben dazu die Bürzeldrüsen, von denen aus sie sich ihre Oberfläche einfetten. Bei beiden darf man vielleicht außerdem annehmen, daß ihren epidermoidalen Gebilden auch so ein gewisser Gehalt an ätherlöslichen Bestandteilen innewohnt, ohne Vermittlung besonderer Drüsenzellen, wenn man nicht dem Stratum Malpighi überhaupt die Sekretion solcher Stoffe zuerkennen will. Bei den niederen Tieren und im Pflanzenreich dagegen sind es festere, mehr wachsartige ätherlösliche Stoffe, welche die Oberfläche bedeckten und der Epidermis ihre Glätte, Weichheit und ihre relative Undurchlässigkeit verleihen, deren die Haut zu ihrem Schutze bedarf. Wo die Substanzen aber krankhafterweise nicht genügen oder fehlen, da sehen wir an der Haut Rauhigkeit, Brüchigkeit, Aufquellung im Wasser etc., kurz Läsionen aller Art auftreten, die es den äußeren Schädlichkeiten ermöglichen, sich in der Haut anzusiedeln und in das Innere der Organismen zu gelangen, zu Organen, denen ganz andere Aufgaben in dem Haushalte des Organismus obliegen, als die Abwehr äußerer Feinde und denen gegenüber die letzteren viel leichter obsiegen können.

Chemisch bestehen diese Substanzen, welche dem Schutze der Oberfläche bei Tieren und Pflanzen dienen, aus Estern höherer Fettsäuren und höherer Alkohole, nicht aus eigentlichen Fetten, wie man meist für die Tiere wenigstens annimmt; denn unter Fetten verstehen wir chemisch nur die neutralen Glyzerinester höherer Fettsäuren. Die ätherlöslichen Substanzen der Epidermis bestehen dagegen nur zum kleinsten Teil aus Triglyzeriden. Die Hauptmenge ihrer Fettsäuren scheint aber an hochmolekulare Alkohole gebunden zu sein: Dies ist nachgewiesen für die Blätter der Pflanzen, welche hauptsächlich die Ester des Ceryl- und Myricylalkohols (Stürke[1]) enthalten und für die Bürzeldrüsen der Vögel, in denen die Ester des Octadecylalkohols (Röhmann[2]) vorherrschen.

In den epidermoidalen Gebilden der Säugetiere und des Menschen spielen nach Liebreich[3]) die Ester des Cholesterins die Hauptrolle. Liebreich hat seine Untersuchungen auf eine große Reihe epidermoidaler Gebilde bei Menschen und Tieren ausgedehnt und überall diese Ester gefunden. Seine Anschauungen sind wohl auch die herrschenden in der Dermatologie geworden.

Nun sind aber die Liebreich'schen Anschauungen nicht etwa auf genaue chemische Analysen begründet, sondern sie stützen sich im wesentlichen nur auf die Cholestolreaktion. Liebreich's Ausgangspunkt bildete das von ihm in die Therapie eingeführte Lanolin. Dieses gibt die Cholestolreaktion. Aber es besteht nicht, wie Liebreich annahm, einfach aus Cholesterinfetten. Cholesterin ist nur in geringer Menge im Lanolin enthalten. Diese Reaktion versuchte Liebreich nun an einer großen Reihe von tierischen Hautsekreten bzw. Extrakten von epidermoidalen Gebilden, überall mit positivem Erfolge. Also, schloß er, enthalten diese alle Cholesterinfette.

Dagegen hat nun Santi[4]) angekämpft, indem er für die Extrakte von Fußsohlenhaut (die also kein Talgdrüsensekret enthielten) nachzuweisen suchte, daß die Cholestolreaktion hier wohl auf Cholesterin, aber nicht auf Cholesterinfette hinweise. In den ätherlöslichen Substanzen der normalen Epidermis sei also Chole-

1) Liebig's Annal. 223, 285.

2) Hofmeister's Beitr. Bd. 5 1904.

3) Vgl. u. a. Verh. d. deutsch. dermat. Ges. Bd. 4 1894 und Berl. klin. Wochenschr. 1885.

4) Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 9 1889.

sterin, aber nicht dessen Ester vorhanden. Liebreich wies demgegenüber mit Recht auf die Unsicherheit der Reaktion in Estergemischen hin, auf deren Ausfall außerdem, wie Hürthle[1]) zeigte, noch der Wassergehalt der Substanz von größtem Einfluß ist.

So sehen wir, daß unsere Kenntnisse über die chemische Zusammensetzung der Hautsekrete besonders auch bei Menschen noch der Aufklärung bedürfen. Ich habe mir es deshalb zur Aufgabe gemacht, hier einiges zur Klärung der Frage beizutragen und erfreute mich dabei der regen Unterstützung meines verehrten Chefs, Herrn Geheimrat Neißer, dem ich auch an dieser Stelle verbindlichst danke.

Die Untersuchungen sind in dem Breslauer physiologisch-chemischen Institut unter Leitung des Herrn Prof. Röhmann erfolgt, dem ich dafür zu großem Danke verpflichtet bin. Obgleich dieselben noch bei weitem nicht zum Abschlusse gekommen sind, scheinen uns die vorliegenden Resultate doch zu einer gewissen Charakterisierung der betreffenden Substanzen und zu ihrer Vergleichung untereinander zu genügen.

Unsere Untersuchungen beziehen sich auf folgende Punkte:

1. auf die Herkunft und die Menge des Hauttalges bei Menschen,
2. auf die Zusammensetzung desselben,
3. auf die Unterschiede zwischen den ätherlöslichen Substanzen der verschiedenen Talgdrüsensekrete bei Menschen,
4. auf die chemischen Veränderungen, welche die ätherlöslichen Substanzen bei einigen Hauterkrankungen erleiden.

Die in den folgenden Untersuchungen zur Anwendung gebrachten chemischen Methoden brauchen hier wohl nicht näher beschrieben zu werden. Genauere Angaben darüber finden sich u. a. in dem Bendikt-Ulzer'schen Lehrbuch über „die Analyse der Fette und Wachsarten". Die Bestimmungen der bei der Verseifung der Ätherextrakte neben den Seifen entstehenden oder schon vorher neben den Estern vorhandenen ätherlöslichen Substanzen (in folgendem kurz als „nicht verseifbarer Anteil" des Ätherextraktes bezeichnet) wurden nach dem Röhmann'schen Verfahren mittels Ausschütteln in Petroläther[2]) durchgeführt.

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 21 1895.
2) Hofmeister's Beitr. Bd. 5 1904.

I. Die ätherlöslichen Substanzen der normalen Haut.

a) Der Hauttalg.

Unter dem Hauttalg verstehen wir die ätherlöslichen Substanzen, die von der Körperoberfläche, aus Haaren, sowie aus dem Schweiß beim Menschen zu gewinnen sind. Er enthält also sowohl das Sekret der Talgdrüsen als die ätherlöslichen Bestandteile der mitextrahierten epithelialen Gebilde (Haare, Schuppen etc.).

Schon über die Herkunft desselben sind erhebliche Meinungsverschiedenheiten vorhanden. Während man annehmen sollte, daß von den Sekreten der Haut die Produktion des Hauttalges in der Hauptsache wenigstens den Talgdrüsen obliegt, die Sekretion des Schweißes dagegen, unter dem man, gestützt auf die chemische Untersuchung, gemeiniglich eine wässerige Lösung fast nur von Salzen versteht, den Schweißdrüsen vorbehalten bliebe, hat Unna[1]) vornehmlich die Sekretion des Hauttalges den Schweißdrüsen übertragen. Er stützt sich dabei, wie schon vor ihm Krause, Köllicker und Meißner, teils auf mikroskopische Befunde in Schweißdrüsen, teils auf gewisse Fettreaktionen an dem Schweiß von Körperstellen, die keine Talgdrüsen, nur Schweißdrüsen enthalten. Er spricht deswegen von einem Fettschweiß, wobei es zweifelhaft erscheint, ob eine Mitbeteiligung der Talgdrüsen an der Sekretion des Hauttalges von ihm überhaupt noch anerkannt wird.

Demgegenüber glaube ich die Belanglosigkeit der Schweißdrüsen für die Sekretion des Hauttalges dadurch nachweisen zu können, daß, wie ich feststellen konnte, sich aus dem Schweiß nur eine äußerst geringe Menge ätherextrahierbare Substanzen gewinnen lassen. Aus 15 l Schweiß, die in der Hautklinik zu Breslau von einer Reihe von Kranken mittels Heißluftbäder im Gummisack aufgefangen wurde, ließ sich nur 1,8 g ätherextrahierbarer Substanzen, also nur etwa 0,01 % gewinnen. Eine zweite Probe mit ca. 10 l und eine dritte mit 5 l erbrachten ebenfalls nur je 0,5 bzw. 0,15 Ätherextrakt. Selbstverständlich waren dabei sämtliche, auch die flüchtigen Fettsäuren mitgewonnen worden (durch Zusatz von Natr. carbon. beim Eindampfen). Die höheren Zahlen ätherextrahierbarer Substanzen, die Kammerer[2])

1) Deutsche Medizinalzeitung 1898.
2) Zeitschr. f. Biol. Bd. 41 1902.

bei seinen Untersuchungen bekam, (0,06—0,17 %) sind deshalb nicht beweisend, weil sein Untersuchungsmaterial schon erheblich eingedickten Schweiß darstellt.

Bei solch geringen Mengen wird man kaum annehmen können, daß durch die Schweißdrüsen eine irgendwie in Betracht kommende Ausscheidung von ätherlöslichen Substanzen erfolge, während man die so gewonnenen Extrakte ohne Zwang als eine Verunreinigung des Schweißes beim Herabfließen über den Körper ansehen kann. Die mikroskopischen Befunde von osmierbaren Substanzen in den Schweißdrüsen besitzen demgegenüber natürlich keine Beweiskraft, um so weniger, als eine Schwärzung mit Osmium nicht ohne weiteres auf Fette zu beziehen ist.

Die Vorstellung, daß es hauptsächlich der Schweiß sei, mit dem die Ausscheidung des Hauttalges erfolge, beruht vielleicht mit auf der Beobachtung, daß die Haut des schwitzenden Menschen fettreicher erscheint. Dies läßt sich jedoch viel einfacher so erklären: Die Haut ist bei stärkerer Schweißsekretion infolge des größeren Blutzustromes höher temperiert. Die von uns untersuchten Extrakte schmelzen aber, wie wir sehen werden, meist bei einer die Blutwärme annähernd erreichenden Temperatur 34—37 °. Dazu kommt die erhebliche Wasseraufnahmefähigkeit der Substanzen. Daß so die anscheinende Vermehrung des Hauttalges bei der Schweißsekretion leicht durch das Flüssigwerden und die Volumenzunahme des Hauttalges infolge Wasseraufnahme vorgetäuscht wird, ist ohne weiteres verständlich. Es kann deshalb keinem Zweifel unterliegen, daß der Hauttalg nicht durch die Schweißdrüsen, sondern durch die Talgdrüsen sezerniert wird. Dafür spricht auch, daß chemisch die ätherextrahierbaren Substanzen des Schweißes mit denen der Talgdrüsen übereinstimmten.

Über die Größe der Absonderung des Hauttalges durch die menschliche Haut bestehen Untersuchungen von Leubuscher[1]), demzufolge ein normal großer Mensch ca. 100 g in 8 Tagen sezernieren soll. Beim Kind bis zur Pubertät ist die Sekretion gering, ebenso fällt sie im Alter erheblich. Was den Vergleich der einzelnen Körperregionen hinsichtlich der Menge des abgesonderten Hauttalges anlangt, so steht hier in erster Linie das Gesicht (Nase und Stirn); dann folgt Rücken, Brust, Bauch und die Extremitäten. Zu ähnlichen Resultaten kam Arnozan.[2]) Auch

1) Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1899.
2) Annal. de Derm. 1892.

er betont den stark vermehrenden Einfluß der Pubertät auf die Sekretion des Hauttalges.

Ich selbst habe über die Stärke der Sekretion des Hauttalges nur einige wenige Untersuchungen angestellt: an 2 Jungen von 13—14 Jahren, sowie an 3 erwachsenen Männern. Da mir die Gefahr der Beimengung fremden Fettes an den nicht bedeckten Körperteilen zu groß erschien, so habe ich an sämtlichen 5 Kranken nur die Vorder und Hinterfläche des Rumpfes vom Schlüsselbein und von der Schultergräte bis zum Kreuzbein und Nabel in Untersuchung genommen. Die Haut wurde mittels eines in Petroläther getauchten entfetteten Gazebausches täglich abgerieben, nötigenfalls, soweit sie nicht ganz trocken war, vorher mit einem in Alkohol getränkten Gazebausch getrocknet. Ich konnte so in einem Zeitraum von 3 Wochen (im Sommer) bei den beiden Jungen nur 0,7 bzw. 0,8 g Ätherextrakt gewinnen. Von den 3 Erwachsenen ergaben sich folgende Zahlen: Ein blonderer mittelgroßer, magerer Mensch, bei dem die entfettete Körperfläche etwa 0,8 qm betrug, lieferte in 3 Wochen 1,5 g. Die beiden anderen, brünetten, großen, wohlgenährten Leute hatten bei ca. 1 qm entfetteter Körperfläche 2,4 bzw. 2,7 g Ätherextrakt. Es ist dies also bedeutend weniger als Leubuscher für die Hauttalgsekretion der menschlichen Haut abgegeben hat und stimmt wohl auch mehr mit den Vorstellungen überein, die man sich im allgemeinen über die normale Menge derselben zu machen geneigt ist.

Die chemische Untersuchung des so gewonnenen Hauttalges wurde in der Weise fortgesetzt, daß die Gazestücke im Soxhletapparat mit Alkohol und dann 4—6 Stunden mit Chloroform extrahiert wurden. Beide Extrakte wurden auf dem Wasserbade getrocknet und dann mit warmen Äther aufgenommen. Nur der Ätherextrakt wurde in der Regel genauerer chemischer Untersuchungen unterworfen.

Der bis zur Gewichtskonstanz im Leuchtgasstrom auf dem Wasserbade getrocknete Ätherextrakt war von goldgelber oder brauner Farbe, ohne besonderen Geruch. Schmelzpunkt 33—36°. Die Säurezahl schwankte zwischen 3,4 und 7,3; die Verseifungszahl betrug 117,3 bis 130,5. Die Jodzahl vom Gesamtätherextrakt war 54—67, die Jodzahl der Fettsäuren 36—44. Nach der Verseifung wurde eine Menge von ätherlöslichen Substanzen erhalten, die etwa 40—45% des Gesamtätherextraktes betrug. Dieselben bestanden zum großen Teil aus einem weiter unten noch näher zu charakterisierenden kristallinischen Körper („Acetonkörper"), der in Alkohol, Äther,

Chloroform leicht löslich war, nicht aber in Essigäther und besonders Aceton, mit einem Schmelzpunkt von 64—65°. Cholesterin ließ sich nur in Menge von ca. 0,1 g, d. h. etwa 1% isolieren, daneben fand sich noch ein öliger Rückstand.

Die Ätherextrakte von etwa 20 l Schweiß ergaben eine Säurezahl von 6,3; Verseifungszahl 130; Jodzahl des Gesamtätherextraktes 57. Der unverseifbare Anteil enthielt auch hier nur wenig Cholesterin. Eine Bestimmung der flüchtigen Fettsäuren (Reichert-Meißl'sche Zahl) ergab 1,7.

Ein weiteres Material zur Untersuchung des Hauttalgs lieferten uns Menschenhaare. Dieselben verdanke ich der freundlichen Unterstützung eines Kollegen, der sie in einem ländlichen Bezirke durch einen besonders instruierten Dorfbarbier hatte sammeln lassen. Soweit man es so sagen konnte, waren die Haare nur von „garantiert ungesalbten Köpfen" gewonnen worden. Der Ätherextrakt von ca. ½ kg betrug 13,5 g. Schmelzpunkt 32—34°; Säurezahl 7,9; Verseifungszahl 139,4. Die nicht verseifbaren Substanzen machten ca. 45% des Gesamtätherextraktes aus. Jodzahl des Gesamtätherextraktes 56,4, der Fettsäuren 44,3. Die nicht verseifbaren Substanzen enthielten auch hier eine geringe Menge Cholesterin. Außerdem war dabei wieder eine größere Menge des bei 64—65° schmelzenden Acetonkörpers. Der Rest war wieder eine ölige, auch in der Kälte nicht erstarrende Masse.

b) Cerumen.

Das Ohrenschmalz wird von einer Anzahl Knäueldrüsen sezerniert, die sich im äußeren Gehörgang, meist an Haare angelegt, finden.

Über das Cerumen findet sich bei Berzelius[1]) eine Notiz, derzufolge es sich aus Albuminaten und doppelt soviel Fetten zusammensetzt.

Petrequin[2]) konnte darin Öl- und Stearinsäure, Kaliseifen und Cholesterin nachweisen. Angeblich sollen beim Menschen und Rind Kaliseifen, beim Hunde Kalkseifen und beim Pferde Magnesiumseifen vorherrschen.

Ich selbst habe von ca. 50 Kranken das Ohrenschmalz während eines Zeitraums von 4 Wochen 2mal wöchentlich mit einem Löffel abgenommen. Die so erhaltene Menge enthielt etwa 4 g Äther-

1) Tierchemie IX p. 536.
2) Compt. rend. 1869.

extrakt. Der nach der Extraktion hinterbliebene Trockenrückstand betrug ca. 2 g. Die Menge des vom Einzelindividuum jeweils abgesonderten Cerumen ist sehr verschieden, sowohl beim Vergleich der beiden Seiten an demselben, als bei verschiedenen Individuen. Auch hinsichtlich der Beschaffenheit des Sekretes bestehen erhebliche Unterschiede, indem es bei der Mehrzahl eine zähflüssige Konsistenz und meist goldgelbe Farbe hat, während bei anderen das Ohrenschmalz nur in Form fettdurchtränkter, fester, mehr oder weniger pigmentierter Epithelmassen zu gewinnen ist.

Der Extrakt war von braungelber Farbe, Schmelzpunkt 36—38°; Säurezahl 1,2, Verseifungszahl 128. Die Jodzahl des Gesamtätherextraktes betrug 50,3. Die Menge der Fettsäuren war etwa doppelt so groß, wie die der nicht verseifbaren Substanzen. Jodzahl der Fettsäuren 38. Unter dem nicht verseifbaren Anteil bildete die Hauptmasse eine anscheinend mit dem Acetonkörper identische Substanz. Cholesterin war nur in geringer Menge vorhanden. Auffallend war die große Menge der im ursprünglichen Alkoholextrakt zurückgebliebenen Seifen. Durch Zusatz von Salzsäure konnte hieraus noch ca. 0,5 g Fettsäuren erhalten werden. Mit einem Schmelzpunkt von 40—41° und einer Jodzahl von 31.

c) Smegma.

Das Smegma geht aus den Tyson'schen Drüsen der Glans und des Präputiums hervor. Es sind dies eigentliche Talgdrüsen, die aber dadurch eine besondere Stellung einnehmen, daß sie nicht an Haaren angelegt sind.

Vom Smegma hat Lehmann[1]) eine Analyse mitgeteilt. Er fand Ätherextrakt 52,8%, Alkoholextrakt 7,4%, Wasserextrakt 6,1%, Salze 9,7%, Albuminate 5,6%, unlöslicher Rückstand 18,4%. Angeblich soll auch eine Ammoniakseife darin vorkommen.

Ich selbst habe von einem einzelnen Manne das Smegma im Verlaufe von ca. 8 Monaten in regelmäßigen Pausen abgenommen. Es wurde nach Möglichkeit verhindert, daß sonst wesentliche Mengen verloren gingen. Die so erhaltene Menge dürfte daher etwa der normalen Produktion eines Erwachsenen entsprechen. Der Ätherextrakt war 0,6 g, bei einem Trockenrückstand von 0,2 g. Der Schmelzpunkt des gelblichweißen Extraktes lag bei 37°. Ein geringer Geruch von niederen Fettsäuren war nicht zu verkennen. Säurezahl 18,4; Verseifungszahl 142; Jodzahl der Fettsäuren 41,2. Der nicht verseifbare Anteil enthielt nur ganz wenig Cholesterin.

1) Ber. d. kgl. sächs. Akad. der Wiss. 1869 II.

Ich möchte hier der Vollständigkeit halber noch aus der Literatur mitteilen, was über die chemische Zusammensetzung zweier anderer chemischer Sekrete der menschlichen Haut, der Meibomschen Drüsen und der Vernix Caseosa, bekannt ist, da mir hierüber eigene Untersuchungen nicht zu Gebote stehen.

d) Das Sekret der Talgdrüsen des Lides. (Meibom'sche Drüsen.)

Pes[1]) hat darüber mikrochemische Untersuchungen angestellt mit dem Resultat, daß sich stets Cholesterin nachweisen ließ. Die Osmiumfärbung ergab kein tiefes Schwarz, sondern mehr einen graugrünlichen Ton. Pes kommt zu dem Schlusse, daß in den Meibom'schen Drüsen neben Cholesterin verseifte Fettsäuren vorhanden seien; die Verseifung rühre von der alkalischen Tränenflüssigkeit her.

Die ganzen Untersuchungen beruhen auf Farbenreaktionen an mikroskopischen Präparaten und sind deswegen, wie auch vor allem nach ihren Resultaten sehr anfechtbar. Wenn das Sekret der Meibom'schen Drüsen infolge einer angeblichen Verseifung wasserlöslich wäre, so müßte ja mindestens die eine Eigenschaft desselben, das Überlaufen der normalen Tränenmenge über die Lidränder zu verhindern, wegfallen.

e) Vernix Caseosa.

Die Vernix Caseosa besteht jedenfalls nicht bloß aus abgestoßenem Epithel, sondern auch aus dem Sekret von Talgdrüsen.

Über dieselben liegen mehrere Untersuchungen vor. Außer den beiden älteren von Lehmann und Buck haben wir die von Ruppel[2]), der durchschnittlich 35% Wasser und 15% Ätherextrakt aus seinem Materiale erhielt. Der Ätherextrakt hat einen Schmelzpunkt von 29—30°. Der nicht verseifbare Anteil bestand hauptsächlich aus Cholesterin und einer kleineren Menge Isocholesterin, die er durch Schmelzpunkt und Kristallform trennen konnte. Die Fettsäuren enthielten hauptsächlich Ölsäure und Palmitin.

Ich reihe hier die chemischen Untersuchungen der Inhalte einiger pathologischer Gebilde, deren Ätherextrakte mit den normalen Sekreten aber übereinstimmt.

---

1) Zit. n. Maly's Jahresber. 1897.
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 21 1895.

f) Inhalt von Talgdrüsenzysten.

Unter Talgdrüsenzysten verstehen wir die intrakutan, zum Teil auch subkutan liegenden, meist einkammerigen Talgdrüsenerweiterungen, deren Inhalt von dickbreiigem Sebum mit Epithelien gebildet wird. Wir bringen hier also auch einen Teil der sonst als Atherome bezeichneten Zysten unter, soweit diese eben nur aus erweiterten Talgdrüsen hervorgegangen sind. Auch hier haben wir also wohl in der Hauptsache das Sekret der Talgdrüsen, dabei aber noch einen erheblichen Teil abgestoßener Epithelien.

Talgdrüsenzysten finden sich bei älteren, fettreichen Leuten relativ häufig und zum Teil in ziemlicher Größe. Bei einem älteren, an Furunkulose leidenden Manne konnte ich aus 3, zum Teil subkutan liegenden Zysten des Rückens auf einmal fast 3 g Ätherextrakt gewinnen. Derselbe war von hellgelber Farbe, Schmelzpunkt 33—34°, ein charakteristischer Geruch fehlte. Mikroskopisch: Epithelien, Fettkörnchen, Cholesterinkristalle; keine Mikroorganismen, sowohl mikroskopisch wie kulturell. Dagegen hatte der Inhalt einiger anderen Talgdrüsenzysten, die wir sonst fanden, einen ausgesprochen ranzigen Geruch von Buttersäure. Mikroskopisch waren in diesem Sekret zahlreiche kurze Stäbchen (Flaschenbazillen?) sowie Kokken. Letztere erwiesen sich kulturell als weiße Staphylokokken. Die Stäbchen wuchsen nicht.

Die Bestimmungen der flüchtigen Fettsäuren ergab eine Säurezahl von 10,7.

Ätherextrakt: Schmelzpunkt 35—36°; Säurezahl 3,8—18,0; Verseifungszahl 126—142; Jodzahl des Gesamtätherextraktes 59,4; der Fettsäuren 42,1. In dem unverseifbaren Anteil war wieder eine Spur von Cholesterin vorhanden.

g) Inhalt von Dermoiden.

Die Wand dieser Zysten besitzt eine völlig normale Epidermis mit allen Anhangsgebilden, Haaren, Talg- und Schweißdrüsen. Der Inhalt besteht also sowohl aus diesen Drüsensekreten, als aus abgestoßenen Epithelien, Haaren etc. Er ist demnach mit dem Hauttalg auf eine Stufe zu stellen.

Als Material dienten uns eine Anzahl frischer Ovarialdermoide (Embryonen), die mir in freundlicher Weise aus den Frauenkliniken zu Breslau, Gießen, Greifswald, Leipzig, München und dem allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Eppendorf überwiesen wurden. Von diesen Zysten wurde nur der Inhalt zur Extraktion verwandt.

Nach der wie schon geschildert mit Alkohol und Chloroform vorgenommenen Extraktion wurden die Massen meist noch einmal getrocknet und fein gepulvert einer zweiten Extraktion mit Chloroform unterworfen. Die Ätherauszüge der Chloroform- und Alkoholextrakte ergaben im ganzen nahe an 200 g.

Über die Dermoide liegen aus neuerer Zeit mehrere genaue Untersuchungen vor. Sotnitschewsky[1]) konnte nach der Verseifung aus dem nicht verseifbaren Anteil seines Extraktes einen kristallinischen, in Äther und Alkohol leicht löslichen Körper vom Schmelzpunkt 63° isolieren, der bei der Elementaranalyse aus 80% C und 13,5% H bestand. Er war geneigt, diesen Körper als Cetylalkohol anzusprechen. Lieblein[2]), der in seiner Zyste 88% Wasser fand, erhielt aus dem Ätherextrakt reichlich Cholesterin, kein Isocholesterin. Außerdem aber einen bei 53—55% schmelzenden kristallisierten Körper, der sonst nicht weiter charakterisiert ist. von Zeyneck[3]) endlich lieferte uns eine genaue Analyse des Ätherextraktes, der aus einer großen Anzahl von Dermoiden verschiedener Herkunft gewonnen ward. Er arbeitete mit dem bisher größten Materiale. Der Schmelzpunkt seines Extraktes war 34—39°; Erstarrungspunkt 20—25°; Reichert-Meißl'sche Zahl (flüchtige Fettsäuren) 2,9; Verseifungszahl durchschnittlich 158; Jodzahl des Gesamtätherextraktes 71,2—74,9. Der nicht verseifbare Anteil, der nur ab und zu (3mal unter 50—60 Fällen) Cholesterin in geringer Menge nachweisen ließ, bestand zum Teil aus einem in der Kälte ausfallenden, kristallinischen Körper vom Schmelzpunkt 69—71° und einer Elementarzusammensetzung von 79,9% C und 13,7% H. Wegen der Ähnlichkeit in der Elementaranalyse mit dem Cetylalkohol spricht auch von Zeyneck diesen Körper mit Wahrscheinlichkeit als Cetylalkohol an. Nach Trennung dieses Körpers hinterblieb ein öliger Bestandteil mit der Elementaranalyse 83,4% C und 12,5% H. Die Trennung dieses Teiles war nur durch fraktionierte Destillation im Vakuum möglich, wobei zwischen 220—225° eine größere Menge überging mit hohem Bromadditionsvermögen, Jodzahl 90,4. Elementarzusammensetzung: 79,49% C und 12,36% H. Benzoylierung war nicht möglich. Außerdem gingen noch zwischen 258 und 265° eine reichliche Menge Öl mit der Jodzahl 151,1 und der Elementarzusammensetzung 83,01% C, 11,38% H über.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4 1880.
2) Ebenda Bd. 21 1896.
3) Ebenda Bd. 23 1897.

Die Analyse der Fettsäuren ergab nur wenig niedere (Butter-, Ameisen-, Arachninsäure). Den Hauptbestandteil bildeten Palmitin, dann Stearin und Myristinsäure. Glyzerin war nur in geringen Mengen vorhanden.

Bei unseren Untersuchungen wurde natürlich auf die der Dermoide der größte Nachdruck gelegt, da hier das größte Material vorhanden war, und ihr Extrakt wohl den reinsten Hauttalg abgab, während man ja bei den meisten anderen Extrakten eine Verunreinigung durch fremde Fette nicht absolut ausschließen konnte. Der Extrakt übertraf die extrahierte, aus Epithelprodukten hauptsächlich zusammengesetzte Trockensubstanz meist um das 2—4fache an Gewicht. Er hatte gold- bis braungelbe Farbe, meist etwas aromatischen Geruch. Schmelzpunkt 30—36°. Die Verseifungszahl (von 4 verschiedenen Portionen) schwankte zwischen 112 und 149; Säurezahl zwischen 2,6 und 6,3; Jodzahl des Gesamtätherextraktes 62,7 - 74,2. Menge des verseifbaren Anteiles 30 - 40 %.

Aus dem nicht verseifbaren Anteil schied sich stets in der Kälte ein kristallinischer Körper ab, der leicht löslich in kaltem Alkohol, Petroläther, Benzol, Toluol, Amylalkohol etc., schwer löslich aber war in kaltem Essigäther und besonders Aceton, während er sich darin in der Wärme leicht löste. Durch mehrfaches Umkristallisieren gelang es, einen weißen, homogenen, in Nadeln kristallisierten Körper von dem konstanten Schmelzpunkt 64—65° rein zu gewinnen. Derselbe gab keine Cholestolreaktion, ließ sich nicht acetylieren und besaß eine Jodzahl von 26,5.

Aus den beim Umkristallisieren erhaltenen Mutterlaugen wurde eine Substanz in geringerer Menge erhalten, die sich mikroskopisch, durch Reaktion und nach dem Schmelzpunkt 142—144° als Cholesterin erwies.

Die Menge des „Acetonkörpers" betrug ca. $^1/_8$ der nicht verseifbaren Substanzen. Die Elementaranalyse ergab 79,32—79,5 % C und 13,69—14,08 % H. Also im Durchschnitt 79,4 % C, 13,9 % H. Derselbe ist nicht acetylierbar und daher nicht als ein Alkohol anzusehen. Die Annahme von v. Zeyneck und Sotnitschewsky, daß in Dermoiden Cetylalkohol enthalten sei, ist somit nicht haltbar. Offenbar hatte v. Zeyneck und Sotnitschewsky denselben Körper in Händen wie ich; das beweisen die Elementaranalysen, sowie die Angaben v. Zeyneck, daß sich der Körper nicht benzoylieren läßt. Der von Sotnitschewsky angegebene Schmelzpunkt stimmt annähernd mit dem von mir gefundenen

überein; der höhere von v. Zeyneck erklärt sich mit großer Wahrscheinlichkeit aus einer Beimengung von Cholesterin.

Nach der Isolierung des „Acetonkörpers" hinterblieb ein auch in der Kältemischung nicht erstarrendes Öl mit hohem Bromadditionsvermögen und einer Jodzahl von 106,5; Elementaranalyse: 12,31 % H 80,56 % C. Dasselbe begann bei dem Versuche der fraktionierten Destillation unter einem Drucke von 40—50 mm Hg bei 172° zu sieden. Dabei ging etwas, wenig gefärbtes Öl über. Das Thermometer stieg allmählich bis 270°; eine Fraktionierung war nicht möglich. Die Acetylierung gelang auch bei dieser Substanz nicht.

Die Gesamtfettsäuren, soweit sie nach Spaltung der Seifen mit Petroläther ausgeschüttelt wurden, hatten einen Schmelzpunkt von 39—42°; Säurezahl 194—199, Jodzahl 35—39. Die genaue Analyse der Fettsäuren braucht hier wohl nicht mitgeteilt zu werden, mit Rücksicht auf die eingehenden Untersuchungen von v. Zeyneck, denen ich nur noch hinzusetzen möchte, daß meine Extrakte nie die Ölsäure vermissen ließen.

Hier sei nur noch kurz erwähnt, daß an den Extrakten der Dermoide mehrfach ihre Wasseraufnahmefähigkeit geprüft wurde. Dieselbe war meist um 100 % vom ursprünglichen Extrakte.

h) Inhalt von Atheromen.

Als Atherome möchten wir hier nur die offenbar aus versprengten epithelialen Keimen hervorgegangenen Tumoren angesehen wissen. Dieselben verdanke ich der Freundlichkeit der Herren Prof. Hofmeister in Stuttgart und Prof. Kausch in Breslau. Die sämtlichen Tumoren waren am Kopfe exzidiert; sie bestanden im Gegensatz zu den Talgdrüsenzysten nahezu ausschließlich aus verhornten Massen, ohne den bei den Talgdrüsenzysten vorherrschenden öligen Charakter.

Der Ätherextrakt von 2,5 g (schon extrahierter) Trockensubstanz betrug 1,5 g. Er war von hellgelber Farbe, ohne bestimmten Geruch, Schmelzpunkt 42—44°. Säurezahl 3,5; Verseifungszahl 73,7; Jodzahl des Gesamtätherextraktes 66,2, der Fettsäuren 36,7. Die Menge der unverseifbaren Substanzen war ca. 55 % des Ätherextraktes. Von 0,6 g desselben ließ sich über die Hälfte als Cholesterin durch Schmelzpunkt 142—144°, sowie mikroskopisch charakterisieren. Eine zweite Portion ergab aus 5 g Trockensubstanz 2,6 g Ätherextrakt mit einer Säurezahl von 5,2; Verseifungs-

zahl 85,9; Jodzahl 60,4 (Gesamtätherextrakt). Der reichliche Cholesteringehalt, der auch von früheren Untersuchern festgestellt ward, ließ sich also auch hier nachweisen. Eine Untersuchung der Wasseraufnahmefähigkeit ergab bei diesem cholesterinreichen Extrakt ähnliche Resultate wie bei Dermoiden.

Die Atherome sind früher schon zu chemischen Untersuchungen herangezogen worden und ihre Resultate sind es, die an Stelle der fehlenden Untersuchungen des normalen Hauttalges bisher in den Lehrbüchern der Dermatologie aufgeführt wurden. Die älteste Untersuchung stammt von Ness van Esenbeck (1827)[1]), ist in Gran berechnet und möge des historischen Interesses wegen (auf Prozente umgerechnet) hier Platz finden. Esenbeck fand in seinen Atheromen:

Talg	24,2 %
Osmazom und Spuren von Öl	12,6 „
Eiweiß und Käsestoff	24,2 „
Wasserextrakte	11,6 „
Kohlensaure Kalkerde	2,1 „
Phosphorsaure Kalkerde	20,0 „
Kohlensaure Talgerde	11,6 „
Essigsaures und salzsaures Natrium	in Spuren.

Eine Analyse eines 0,3464 g schweren Atheromes von Schmidt[2]) ergab:

Wasser	31,7 %
Niedere Fettsäuren	1,21 „
Höhere Fettsäuren und Cholesterin	4,12 „
Epithel und Albuminate	61,75 „
Salze	1,18 „

Wenn wir hier einen kurzen Rückblick auf unsere Resultate werfen, so sehen wir überall eine gewisse Gleichförmigkeit und Übereinstimmung herrschen zwischen den Sekreten mit einer Ausnahme, den Atheromen. Bei diesen finden wir eine auffallend niedere Verseifungszahl, dementsprechend eine überwiegende Menge nicht verseifbarer Substanzen im Ätherextrakt und zwar hauptsächlich Cholesterin, von dem die anderen Extrakte nur wenig enthalten. Woran liegt diese Verschiedenheit?

In den Atheromen ist es wesentlich das verhornte Epi-

1) Vgl. Vogel, Deut. Arch. f. klin. Med. Bd. 5 1868
2) Ebendaselbst.

thel, aus dem der Extrakt stammt. Talgdrüsensekrete konnten wir, wenigstens in unserem Materiale, nicht vermuten. Demgegenüber besitzen nun alle die anderen Extrakte vom Hauttalg, Dermoidinhalt etc. einen mehr oder weniger hohen Anteil von Talgdrüsensekret neben den aus Horngebilden (Epithelschuppen, Haaren etc.) gewonnenen Substanzen. Dies bringt natürlich auf den Gedanken, nach Materialien zu suchen, die möglichst rein das eine oder das andere Sekret enthalten. Da aber reines Talgdrüsensekret kaum in genügender Menge zu erlangen ist, so suchten wir diesem Mangel mit einem Materiale abzuhelfen, das wohl nur aus Hornsubstanzen ohne beigemengtes Talgdrüsensekret besteht: Rinderhorn und Pferdehuf. Die hieraus gewonnenen ätherlöslichen Substanzen können nur die Produkte der verhornten Zellen sein, aus denen sie extrahiert wurden.

i) Hornsubstanzen.

Die Materialien wurden teils in feinem geraspelten Zustande (Hornspäne) vom Drechsler bezogen, teils von uns selbst (Hufspäne) direkt aus frischem Pferdehuf mit der Raspel hergestellt.

Ein halbes Kilo Hornspäne lieferte ca. 3 g Ätherextrakt. Dasselbe war stark gefärbt, von fadem Geruch und schmolz bei 42—44°. Säurezahl 5,5; Verseifungszahl 89,8; Jodzahl des Gesamtätherextraktes 56,6, der Fettsäuren 45,9. Der Ätherextrakt bestand zu etwa 50% aus unverseifbaren Substanzen, deren Hauptbestandteil das Cholesterin bildete.

Von etwa 400 g Pferdehufspänen erhielten wir 2 g Ätherextrakt mit sehr dunkler Farbe. Schmelzpunkt 40—41; Säurezahl 8,4; Verseifungszahl 96,2; Jodzahl der Fettsäuren 43,0. Auch hier ließ sich aus dem unverseifbaren Anteile eine ziemliche Menge Cholesterin extrahieren. (S. Tab. 1 S. 216.)

Eine Zusammenstellung unserer Zahlen, wie wir sie in der Tabelle vor uns haben, der ich zum Vergleich noch die Zahlen des Lanolins (nach dem Benedikt-Ulzer'schen Lehrbuche) anschließe, zeigt uns sofort eine erhebliche Differenz zwischen den Untersuchungsresultaten der reinen Hornsubstanzen und denen, die mehr oder weniger Talgdrüsensekret enthalten. Hier haben wir im nicht verseifbaren Anteil wenig Cholesterin, dagegen reichlich andere hochmolekulare C- und H-reiche Substanzen, die wir namentlich in den Extrakten von Dermoiden als „Acetonkörper“ und in Form des „öligen Rückstandes“ genauer charakterisieren konnten. In den Atheromen aber,

Tabelle 1.

Substanz	Menge g	Schmelzpunkt	Säurezahl	Verseifgszahl	Jodzahl: Gesamt-Ätherextrakt	Jodzahl: Fettsäuren	Nicht verseifbaren Anteil: % des Ätherextraktes	Nicht verseifbaren Anteil: Cholesterin	Nicht verseifbaren Anteil: Acetonkörper
Hauttalg	12	33—36°	3,4—7,9	117—140	54—67	36—44	40—45 %	+	++
Cerumen	4	36—38	1,2	128	50	31—38	35—40	+	++
Smegma	0,6	36—37	18,4	142	—	41	—	+	?
Talgdrüsenzysten	5	33—36	3,8—18,0	126—142	59	42	33	+	?
Dermoide	200	30—36	2,6—6,3	112—149	63—74	35—39	30—40	+	+++
Atherome	5	42—44	3,5—5,2	73—86	60—66	37	55	+++	—
Hornspäne	3	42—43	5,5	90	57	46	50	+++	—
Hufspäne	2	40—41	8,4	96	—	43	50	+++	—
Lanolin	—	36—42	0,5—4,3	98—127	10—36		55	+	

\+ wenig, ++ viel, +++ sehr viel.

sowie in den Horn- und Hufspänen finden wir viel Cholesterin in dem relativ großen unverseifbaren Anteil. Daraus kann man wohl den Schluß ziehen, daß die ätherlöslichen Substanzen des Hauttalges in seiner Gesamtheit sich aus 2 Komponenten zusammensetzen, aus dem Sekrete der Talgdrüsen, das wenig Cholesterin, aber dafür andere, ähnlich zusammengesetzte Körper enthält und den cholesterinreichen ätherlöslichen Bestandteilen der Hornsubstanzen.

Mit diesem Resultat stimmen die Liebreich'schen Anschauungen im wesentlichen überein. Liebreich hat ja auch seine Extrakte in der Hauptsache aus den keratinösen Substanzen gewonnen, während er das Sekret der Talgdrüsen nicht weiter in Betracht zog. Und doch ist dies der quantitativ weit überwiegende Teil des Hauttalges, mit dem man jedenfalls am meisten zu rechnen hat. Der Hauttalg in seiner Gesamtheit ist aber nicht als Cholesterinfett zu betrachten, sondern besteht wahrscheinlich nur zum kleinsten Teil aus solchem. Einen großen Anteil an seiner Bildung haben die anderen Körper („Acetonkörper", „öliger Rückstand"). Diese Körper ließen sich sicher in dem Sekret der Körperoberfläche, im Extrakt von Dermoiden, im Cerumen nachweisen; wahrscheinlich sind sie aber auch im Smegma vorhanden. Die verschiedenen Talgdrüsensekrete sind untereinander wenig verschieden. Alle zeichnen sich durch niederen Schmelzpunkt aus, sowie durch niedere Säurezahlen, d. h. alle in ihnen enthaltenen Fettsäuren sind esterartig gebunden. Die Verseifungszahlen, die ausnahmslos unter den von Glyzeriden der

Fettsäuren bedingten Zahlen stehen, lassen den Schluß zu, daß auch der Hauttalg, wenn überhaupt (Glyzerin) Fette darin sind, neben diesen noch die Ester hochmolekularer Alkohole, z. B. Cholesterin, und anderer unverseifbarer Substanzen enthält.

Die Jodzahlen endlich zeigen bei den Fettsäuren den Gehalt an Ölsäuren an. Im Gesamtätherextrakt kommen dazu noch als jodaddierende Substanzen die oben erwähnten Körper („Acetonkörper", Cholesterin, „öliger Rückstand"), bei denen wir ja ein mehr oder weniger hohes Jodabsorptionsvermögen finden. Der Einfluß dieser Substanzen zeigt sich deutlich bei dem Vergleich der Jodzahlen von den Fettsäuren und dem Gesamtätherextrakt. Während bei den gewöhnlichen (Glyzerin) Fetten die Jodzahl der Fettsäuren stets größer ist, als die der entsprechenden Fette, sehen wir, daß hier besonders in Atheromen und Dermoiden die Jodzahl des Gesamtätherextraktes höher ist, als die von den entsprechenden Fettsäuren.

II. Die ätherlöslichen Substanzen bei Hauterkrankungen.

Hatte schon die Untersuchung der normalen Sekrete sehr mit der Schwierigkeit der Materialgewinnung zu kämpfen, so war dies natürlich in einem noch höheren Grade der Fall bei den Hauterkrankungen. Leider sind ja die Erkrankungen, bei denen wir eine abnorme Sekretion von Hauttalg annehmen können, durch sehr chronischen Verlauf ausgezeichnet und da ist man nie ganz sicher, ob das eventuell zu extrahierende Sekret von den Kranken selbst produziert oder fremden, therapeutischen Ursprunges ist.

Ich habe mich in folgendem bemüht, nur von ganz einwandsfreien, sicher nur mit autochtonem Hautfett imprägnierten Kranken den Ätherextrakt zu untersuchen. Ich glaube aber so wenigstens für die Reinheit der Extrakte einigermaßen einstehen zu können.

a) Ichthyosis.

Das Material stammt von einem an Ichthyosis hystrix leidenden Geschwisterpaar, das vorher nicht behandelt war. Die Schuppen sind mechanisch entfernt worden. Die Menge des Ätherextraktes betrug 1,4 g bei 5 g Trockenrückstand. Der Schmelzpunkt des goldgelben, geruchlosen Extraktes war 43—44°; Säurezahl 5,3; Verseifungszahl 94; Jodzahl 62,2 (Gesamtätherextrakt) und 41,4 (Fettsäuren). Der nicht verseifbare Anteil bestand zum größten Teil aus Cholesterin, außerdem war eine auffallend große Menge

von Substanzen vorhanden, die nur in Chloroform, nicht aber in Äther löslich waren. Dieselben hatten eine ausgesprochen harzige Beschaffenheit. Ob wir es hier mit einem neuen, abnormen Sekretionsprodukte zu tun haben oder nur mit einer abnormen Umwandlung des normalen Sekretes, ist nicht zu sagen. Wohl aber kann man annehmen, daß die Trockenheit und damit auch die rauhe, zerrissene Form der Hautoberfläche damit zusammenhängt.

b) Psoriasis.

Hierfür standen mir die Schuppen von 4 Kranken zur Verfügung, die nach Anamnese sowie auch nach der objektiven Untersuchung sich jedenfalls lange Zeit nicht mit fremdem Fette etc. behandelt hatten. Trotzdem ich wohl mehrere hundert Psoriatiker in der Klinik hatte untersuchen können, waren mir doch nur eben von diesen 4 Kranken die Schuppen einwandsfrei genug erschienen, um sie zur Untersuchung verwenden zu können.

Die Menge des Ätherextraktes betrug 1,3 g bei einem Trockenrückstand von ca. $2^1/_2$ g. Der Schmelzpunkt des ganz leicht gelblichen Extraktes lag zwischen 40 und 41°. Säurezahl 4,7, Verseifungszahl 81, Jodzahl des Gesamtätherextraktes 59,2. Die nicht verseifbaren Substanzen enthielten hauptsächlich auch hier Cholesterin.

c) Comedonen.

Das Material entstammt zahlreichen, teils wegen anderer Affektionen, teils wegen Akne in unsere Behandlung gekommenen Kranken. Wir haben die Comedonen mit Vorliebe von der Schulter und Nackengegend genommen, weil dort eine Verunreinigung mit fremdem Fett weniger zu befürchten war als im Gesicht. Die Menge des Ätherextraktes betrug bei etwas über 1 g. Trockensubstanz 0,9 g. Schmelzpunkt des ziemlich pigmentreichen Extraktes 39°; Verseifungszahl 109; Säurezahl 19,3; Jodzahl der Fettsäuren 53,9. Der nicht verseifbare Anteil bestand zu einem erheblichen Teil aus Cholesterin.

d) Seborrhoea sicca.

Zu diesen Untersuchungen bekam ich das Material von einem typischen Falle des sog. seborrhöischen Ekzems (Unna). Dasselbe betraf eine stark verwahrloste Polin, die trotz etwa 3monatlichen Bestehens der Erkrankung bisher noch nicht behandelt war. Befallen war Schulter, Kopf und Nackengegend. Die ziemlich verfilzten Haare wurden im Bereiche der Erkrankung mit dem Kamme

von den anhaftenden Schuppen und Borken befreit. In den haarlosen Partien kamen die schon erwähnten Gazebäuschchen mit Petroläther zur Anwendung. So konnte eine relativ große Menge kleiner Schüppchen und Borken gesammelt werden.

Der Ätherextrakt dieser im entfetteten Zustand ca. 2 g schweren Massen wog 1,2 g. Schmelzpunkt des hellgelben, deutlich nach niederen Fettsäuren riechenden Extraktes 36—38°; Säurezahl 51,9; Verseifungszahl 154; Jodzahl der Fettsäuren 57,4. Auch hier ließ sich wieder Cholesterin in mäßiger Menge nachweisen.

e) Seborrhoea oleosa.

Bei dieser Erkrankung, die ja ihren Sitz hauptsächlich im Gesicht hat, war die Gefahr, fremdes Fett mitzubekommen, eine besonders große. Als unbedeckter Körperteil ist das Gesicht ja bei der Nahrungsaufnahme, wie sonst bei häufigen Berührungen mit der Hand natürlich gern eine Niederlage für allerhand fremde Zutaten. Ich habe deshalb das Material hierzu ausschließlich von einem Kollegen gewonnen, der natürlich möglichst auf die Reinheit des Sekretes achtete. Die Erkrankung war nur gering entwickelt, also das richtige Bild einer schweren Seborrhoea oleosa kann der Fall uns nicht bieten. Das Gesicht wurde täglich morgens mit einem in Petroläther getauchten Gazebäuschchen abgerieben. Das so in einem Zeitraume von 4 Wochen gesammelte Material war natürlich stark mit Schmutz verunreinigt.

Der Ätherextrakt wog ca. 2 g mit einem Schmelzpunkt von 32°. Er war von bräunlicher Farbe, deutlichem Buttersäuregeruch und hatte bei einer Säurezahl von 77,6 eine Verseifungszahl von 183 Die Jodzahl der Fettsäuren betrug 67,3. Die nur etwa 0,2 g schweren unverseifbaren Substanzen enthielten nur Spuren von Cholesterin. Sie waren auch in der Kälte flüssig.

Tabelle 2.

Substanz	Menge gr	Schmelzpunkt	Säurezahl	Verseifgszahl	Jodzahl		Nicht verseifbaren Anteil	
					Gesamt-Ätherextrakte	Fettsäuren	% des Ätherextraktes	Cholesterin
Ichthyosis	1,4	44°	5,3	94	62	41	50	+++
Psoriasis	1,3	40—41	4,7	81	59	—	50	++
Comedonen	1	39	19,3	109	—	54	40—50	++
Seborrh. sicca	1,2	36—38	51,9	154	—	57	—	+
Seborrh. oleosa	2	32	77,6	183	—	67	20	Spur

\+ wenig, ++ viel, +++ sehr viel.

Demnach stehen diese pathologischen Sekrete in erheblichem Gegensatz zu dem normalen Hauttalg. Auch untereinander zeigen sie erhebliche Verschiedenheiten in ihrer chemischen Zusammensetzung.

Aus Ichthyosis und Psoriasis, sowie auch aus den Comedonen haben wir einen cholesterinreichen Extrakt erhalten. Das Sekret der Talgdrüsen ist hier also gegenüber dem der Hornsubstanzen sehr zurückgetreten. Die letzteren erscheinen ja auch bei Ichthyosis und Psoriasis sehr vermehrt. Daß es auch bei den Comedonen die cholesterinreichen Substanzen des Horngewebes sind, die sich besonders bemerkbar machen, ist auffällig, weil diese doch in der Hauptsache aus dem Sekret der Talgdrüsen sich aufbauen sollten.

Bei Seborrhoea sicca und namentlich S. oleosa sind die Säurezahlen stark in die Höhe gegangen, daraus geht hervor, daß weniger Fettsäuren gebunden (oder mehr solche vom normalen Sekret abgespalten) sind. Gleichzeitig ist auch die Menge des nicht verseifbaren Anteils geringer geworden.

Wenn wir bei der Erhöhung der Säurezahlen wohl in erster Linie an die Wirksamkeit bakterieller Zersetzungen denken müssen, so weisen doch andererseits die Verseifungszahlen auch auf qualitative Änderungen in der Sekretion hin. Es sind hier mehr verseifbare Substanzen (Fettsäuren) vorhanden; das zeigt auch die geringe Menge des unverseifbaren Anteils, wie wir dies besonders bei der Seborrhoea oleosa fanden. Den Zuwachs der verseifbaren Substanz bestreitet aber offenbar in erster Linie die Ölsäure. Das ersieht man aus den höheren Ziffern der Jodzahlen in den Fettsäuren bei Seborrhoe. Also ist es die Ölsäure resp. ihre Glyzerinester, von denen die Sekrete der Seborrhoe mehr enthalten, die bei dieser Erkrankung mehr sezerniert werden. All das weist auf eine primäre Erkrankung der Talgdrüsen hin, unter der wir uns wohl am ehesten eine mangelnde Tätigkeit vorstellen können, infolge deren das ihnen hauptsächlich zugeführte Material (Ölsäure) nicht genügend verarbeitet wird.

Inwiefern weichen nun diese chemischen Resultate von unser bisherigen Auffassung dieser Hautkrankheiten ab?

Bezüglich der Ichthyosis bestätigt das chemische Resultat lur unsere bisherige Anschauung: Die dabei gewonnenen ätherlöslichen Substanzen stimmen ziemlich überein mit denen des normalen, verhornten Epithels, abgesehen von dem „harzigen“ Anteil, der sonst, besonders in der normalen Hornschichte jedenfalls nicht

in der Menge vorhanden ist. Zu einer Untersuchung über die Beziehungen dieses Bestandteiles zu den normalen ätherlöslichen Substanzen des verhornten Epithels reichte leider die Menge des Gewonnenen nicht. Damit fällt auch die Möglichkeit, festzustellen, ob dieser harzige Anteil in irgend welchen ätiologischen Beziehungen zur Ichthyosis steht. Auch bei der Psoriasis treten die ätherlöslichen Substanzen des Horngewebes in den Vordergrund. Daß dies in so ausgesprochener Weise auf Kosten der Talgdrüsenprodukte geschieht, erscheint auffallend; denn es ist bisher wenigstens nichts darüber bekannt, daß wir es bei der Psoriasis auch mit einer mangelhaften, ungenügenden Sekretion der Talgdrüsen zu tun haben. Zu einem ähnlichen Resultat führt uns auch die Analyse des Extraktes aus den Comedonen. Dies ist besonders bemerkenswert, weil man in den Comedonen eigentlich viel eher die spezifischen Substanzen des Talgdrüsensekretes erwarten sollte. Man hatte zwar schon bisher auf Grund der histologischen Befunde den Eindruck, daß die Hornsubstanzen bei den Comedonen eine gewisse Rolle spielen. Allerdings dachte man hierbei meist an eine mechanische Behinderung des Sekretausflusses aus den Talgdrüsen infolge der Verstopfung der Ausführungsgänge mit Hornmassen. Nun nähert sich aber auch chemisch der Extrakt der Comedonen viel eher dem der Hornsubstanzen, als dem des normalen Talgdrüsensekretes. Daraus kann man wohl nur den Schluß ziehen, daß auch bei den Comedonen die sekretorische Tätigkeit der Talgdrüsen ungenügend ist oder daß wenigstens ihr Sekret sehr erheblich von dem normalen abweicht. Der höhere Schmelzpunkt des cholesterinreichen Sekretes erklärt einigermaßen vielleicht die Stagnation.

Anders liegt es bei der Seborrhoe. Auch bei der Seborrhoea sicca finden wir noch entsprechend der erheblichen Reichlichkeit der Schuppenbildung Cholesterin in mäßiger Menge im Extrakt. Dazu kommt nun aber ein stärkerer Anteil von eigentlichen (Glyzerin) Fetten, sowie eine erhebliche Menge freier Fettsäuren. Noch viel stärker tritt dies hervor bei der Seborrhoea oleosa, die neben einem reichlichen Gehalt an Triglyzeriden einen großen Teil freier Fettsäuren enthält. Die Abweichung von dem normalen Hauttalg nimmt hier also eine ganz andere Richtung als bei der Ichthyosis etc. Die ätherlöslichen Substanzen bekommen einen großen Prozentsatz von Triglyzeriden, besonders von Olëin. Diese bilden aber die Hauptmenge des Körperfettes, also des Materiales, aus dem sich vermutlich die spezifischen Hautsekrete aufbauen und so liegt hier wohl die Erkrankung darin, daß die

(Drüsen-) Epithelzellen das ihnen gebotene Material nicht in ihr spezifisches Sekret umwandeln, mehr oder weniger unverarbeitet wieder ausscheiden.

Mit dem Gehalt an Triglyzeriden verringert sich aber auch die Resistenz des Hauttalges gegen das Wachstum von Mikroorganismen. Daß sie in dem an Triglyzeriden reicheren Sekrete der Seborrhöe viel besser gedeihen als in dem normalen Hauttalg, zeigt uns die Höhe der Säurezahlen.

Unsere Untersuchungen führen uns also nicht zur Annahme einer bakteriellen Ätiologie der Seborrhöen, sondern zu der einer primären Sekretionsanomalie der Talgdrüsen. Der bakterielle Einfluß kommt erst sekundär in einer Zersetzung des Sekretes zum Ausdruck.

Und nun noch einen kurzen Rückblick auf unsere Untersuchungen bezüglich des normalen Hauttalges! Wir haben gesehen, daß derselbe ein neutrales, nicht den Fetten, sondern den Wachsarten nahestehendes Produkt ist, das sich aus 2 Komponenten, aus den ätherlöslichen Substanzen des Horngewebes und dem Sekret der Talgdrüsen zusammensetzt. Das letztere wird offenbar in reichlicherer Menge ausgeschieden und überzieht die Haut in einer mehr oder weniger dicken Schicht, während wir die ätherlöslichen Stoffe des Horngewebes als in oder zwischen den Hornzellen liegende Substanzen ansehen müssen, die nur in solcher Menge produziert werden, daß sie dessen Lücken füllen. Die ätherlöslichen Bestandteile des Horngewebes sind jedenfalls nicht aus besonderen Drüsen hervorgegangen, sondern aus den gewöhnlichen Epithelzellen des Stratum Malpighi. Das Plattenepithel der Hautoberfläche in ihrer Gesamtheit, also Stratum Malpighi wie Talgdrüsen hat demgemäß die Fähigkeit, ätherlösliche Stoffe zu bilden. Diese haben aber keine gleichartige chemische Zusammensetzung: Das Sekret der Talgdrüsen differiert wesentlich von den ätherlöslichen Substanzen, welche die Horngebilde durchtränken. Diese Verschiedenheit beruht vor allem auf der verschiedenen Zusammensetzung des nicht verseifbaren Anteils. Bei den Hornsubstanzen ist es wesentlich das Cholesterin und seine Ester, während in dem Talgdrüsensekret nur wenig Cholesterin, dafür aber andere, C- und H-reiche Verbindungen vorhanden sind. Diese letzteren sind dem Cholesterin vielleicht verwandt, vielleicht nur Vorstufen desselben, die hier in den Talgdrüsen sofort nach außen

sezerniert werden, dort aber auf dem längeren Wege durch die Schichten des Plattenepithels mit ihren tiefgreifenden Wandlungen vom Stratum germinat. zum Stratum corn., vielleicht auch unter Mitwirkung der Luft nach und nach in Cholesterin übergehen.

Außer dieser Verschiedenheit des nicht verseifbaren Anteils besteht keine wesentliche Differenz zwischen den beiden Gruppen. Beide setzen sich nach ihrem Schmelzpunkt und den Jodzahlen in ziemlich gleicher Weise aus Gemischen höherer Fettsäuren zusammen.

Auch in ihrem biologischen Verhalten besteht eine große Übereinstimmung. Hier ist es vor allem die große Wasseraufnahmefähigkeit der Extrakte, von der wir oben ja gesehen haben, daß sie ähnlich wie das Lanolin etwa die gleiche Gewichtsmenge aufzunehmen imstande sind. Dies verhindert die völlige Austrocknung der Haut und ermöglicht doch stets eine gewisse Wasserabgabe, ohne die Hilfe der Schweißsekretion. Wir haben dafür erst in letzter Zeit auch den objektiven Beweis bekommen durch die Untersuchungen Schwenkenbecher's[1]), der nachwies, daß stets eine gewisse Menge Wasser ohne die Schweißsekretion die Haut verläßt. Vermöge dieser Eigenschaft kann die Haut auch von außen im Bade z. B. ein gewisses Quantum Wasser aufnehmen, soviel zu ihrer Auflockerung und Reinigung von Vorteil ist; aber über eine gewisse Grenze hinaus kann kein Wasser in sie eindringen. Diese Wasseraufnahmefähigkeit des Hauttalges wirkt wie eine Art Wasserreservoir, das den Zustrom von Gewebsflüssigkeit aus der Papillarschicht wie den Abgang von Wasser durch Verdampfung an der Oberfläche ausgleicht und die Epidermis dabei stets bei einem gewissen Feuchtigkeitsgrad erhält. Dieselbe Eigenschaft ermöglicht aber auch wahrscheinlich die osmotischen Vorgänge, auf denen die Resorption gewisser Lösungen durch die Haut beruht, eben infolge ihrer Aufnahmefähigkeit für Stoffe, die in Wasser wie in Fetten löslich sind (Filehne[2])).

Eine weitere biologisch wichtige Eigenschaft des Hauttalges ist ferner seine relative Unangreifbarkeit durch Mikroorganismen. Dieselben finden in ihm keinen Nährboden, werden von ihm vielleicht auch mechanisch am Eindringen in die Haut behindert. Worauf diese Unzersetzlichkeit durch Mikroorganismen begründet ist, die so sehr im Gegensatz steht zu dem Verhalten der Glyzerinfette, ist nicht ersichtlich.

1) Arch. f. klin. Med. Bd. 79 1904.
2) Berlin. klin. Wochenschr. 1898.

Zum Schluß noch ein Wort zur Frage, ob sich aus unseren Untersuchungen neue Gesichtspunkte für die dermatologische Therapie gewinnen lassen. Ich glaube nicht. Natürlich kann bei den Fällen, wo wir nach unseren Untersuchungen eine Sekretionsanomalie der Talgdrüsen etc. annehmen können, etwa durch äußere Anwendung normalen Hauttalges nichts gebessert werden; denn den Fehler in der Sekretion treffen wir damit ja nicht und in die Tiefe des Epithels dringen wir auch nicht mit unseren Salben etc., wo dasselbe schon mit dem abnormen Hauttalg durchtränkt ist. „Von innen heraus" aber die Hauttalgsekretion zu beeinflussen, das halte ich vorerst, namentlich solange wir noch nicht genauer darüber aufgeklärt sind, aus welchem Materiale er sich aufbaut, für aussichtslos. Leider besitzen wir auch kein Mittel, auf die Produktion des Hauttalges fördernd oder hemmend einzuwirken. Wir wissen nur, daß dieselbe an gewissen Stellen (Gesicht) und bei Pigmentierten stärker ist; vor allem scheint dies auch bei Negern der Fall zu sein, die ja besonders mit dem „Fettschweiß" behaftet sein sollen. In der stärkeren Fettnahrung derselben eine Erklärung dafür zu suchen, geht wohl nicht an; denn sonst müßten wir auch bei Weißen die Hauttalgsekretion mit entsprechender Nahrung beeinflussen können. Wärme und Belichtung können hier auch nicht von ausschlaggebender Bedeutung sein.

Ich glaube, die Erklärung liegt viel eher in der nahen Verwandtschaft unserer ätherlöslichen Substanzen mit dem Hautpigment im Tier- und Pflanzenreich. Beide, Hauttalg und Hautpigment, sind Produkte derselben Epithelzellen und sie hängen auch chemisch eng zusammen, denn man kann sie in den Extrakten nicht voneinander trennen. Dazu kommt als Drittes noch die spezifischen Riechstoffe in Tier- und Pflanzenreich, die ebenso eng mit den sonstigen ätherlöslichen Substanzen zusammenhängen und auch hauptsächlich von Talgdrüsen sezerniert werden (z. B. Moschus). Alle drei aber, die Riechstoffe, der Hauttalg und die Hautpigmente stehen zum Teil wenigstens in Abhängigkeit von der sexuellen Sphäre. Dies ist ja am ausgesprochensten im Pflanzenreich; im Tierreich sehen wir teils mehr die Hautpigmente, teils mehr Hauttalg mit den Riechstoffen hervortreten. Beim Menschen aber ist jedenfalls festzustellen, daß bei Pigmentierten die Hauttalgsekretion viel stärker und daß auch die Pubertät von größtem Einfluß auf dieselbe ist.

XIII.

Aus dem Heiliggeisthospital zu Frankfurt a. M.: medizin. Abteilung (Chefarzt Prof. Dr. Treupel).

Über Urine und Urinsedimente bei normalen Personen, bei rheumatischen Erkrankungen und nach der Einwirkung von Salizylpräparaten.

Von

Dr. Carl Klieneberger und **Dr. Richard Oxenius.**

H. Lüthje[1]) hat durch seine Untersuchungen über die Wirkung der Salizylpräparate auf die Harnwege die Aufmerksamkeit weiter Kreise wachgerufen. Er stellte fest, daß „nach Gebrauch des Salizyls in den für den Menschen üblichen Dosen regelmäßig eine nicht unerhebliche Reizung der gesamten Harnwege, speziell aber auch der Nieren" eintrete.

Bislang waren konstante Nebenwirkungen der Salizylpräparate auf die Nieren und Harnwege, so daß „vor dem chronischen Gebrauch derselben ernst gewarnt" werden mußte, nicht bekannt. Diese Mittel wurden in großen Dosen lange Zeit als Spezifika bei rheumatischen Erkrankungen gegeben. Man suchte die bekannten akuten Intoxikationen, wie Erbrechen, Ohrensausen, Delirien usw., durch die Art der Dosierung und die Auswahl der Präparate zu vermeiden. Im übrigen aber glaubte man, daß die Salizylsäure und ihre Derivate relativ harmlose Arzneisubstanzen seien. Wie schon Lüthje in seinen Literaturangaben berichtet, sind recht wenige Veröffentlichungen über Reizwirkungen des Salizyls auf die Nieren (Albuminurie, Zylindrurie) erfolgt. Wir verweisen auf die diesbezüglichen Angaben in der Lüthje'schen Arbeit.[2])

---

1) H. Lüthje, Über die Wirkung von Salziylpräparaten auf die Harnwege nebst einigen Bemerkungen über die Genese der Zylinder und Zylindroide. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 74.

2) Anm. bei der Korrektur: Unterdessen hat Th. Brugsch eine Arbeit über „Salizyltherapie und Nieren" i. d. Ther. d. Gegenw. 1904, 2 veröffentlicht. Derselb

In unserem Hospital kommen alljährlich über 120 Fälle febriler Gelenkrheumatismen zur Behandlung. Die Therapie bestand in der Verabreichung von Salizylpräparaten durch längere Zeit. Auch uns war es entgangen, daß nach Salizylgebrauch „eine Nephritis und ein desquamativer Katarrh der Harnwege" entstehe. Herr Professor Treupel hat uns veranlaßt, diese Feststellung H. Lüthje's einer genauen Nachprüfung zu unterziehen. Wir sagen Herrn Professor Treupel auch an dieser Stelle für die Anregung und für die Überlassung des Materials unseren Dank.

Unsere Untersuchungen ließen es bald als notwendig erscheinen, zunächst das Verhalten des normalen Urins und der normalen Urinsedimente zu prüfen. Erst nach Feststellung von Normen konnten wir dazu übergehen, pathologische Harne zu untersuchen und die eventuelle Einwirkung von Arzneisubstanzen zu studieren.

Theoretisch sollte man im normalen Urin sämtliche Zellbestandteile der Nieren und Harnwege erwarten, soweit dieselben nicht der Resorption in loco anheimfallen. Proliferation und Abstoßung von Zellen sind ja vitale Vorgänge. Ferner müssen sich dem Urin auf seinem Wege von den Nieren abwärts sämtliche Sekrete und Exkrete der Anhangsdrüsen gelegentlich beimischen. Eine Einschränkung erfährt diese Erwägung zunächst dadurch, daß die Proliferations- und Abstoßungsvorgänge in den verschiedenen Organen verschieden sind. Sodann findet eine Zerstörung, Aufsaugung usw. von morphotischen Bestandteilen des Urins um so leichter statt, je weiter der Ort der Provenienz und der Urethralmündung voneinander entfernt sind. Nun geht ja die klinische Auffassung der Krankheitsvorgänge dahin, daß fließende Übergänge von der Norm zum Pathologischen hinleiten. (Wir wollen an dieser Stelle schon auf den Wechsel der Anschauungen in der Frage der Eiweißausscheidung im Urin hinweisen.) Sind diese Überlegungen richtig, dann müssen im normalen Urin bereits Nierenepithelien und vielleicht auch Zylinder nachweisbar sein. Um so schwieriger wird es dann sein, zu entscheiden, von wo an die Krankheit der betreffenden Organe gerechnet werden muß.

Praktisch ergeben sich große Schwierigkeiten in der sicheren Prüfung der rein theoretisch aufgeworfenen Fragen:

Zunächst ist es kaum möglich, nur das Verhalten der Nieren und Harnwege zu prüfen. Dem Urin mischen sich, wie bereits

hält die Nierenschädigung für eine bedingte, die durch bestimmte Darreichungsverfahren vermieden werden könne. Mit Rücksicht auf den Abschluß unserer methodischen Untersuchungen erschien eine Nachprüfung vorläufig nicht angezeigt.

angedeutet, Sekrete und Bestandteile der Anhangsorgane bei. Es kommen hier bei beiden Geschlechtern die Schleimdrüsen der Harnwege, beim Manne die Sekrete der Geschlechtsorgane in Betracht. Beim Weibe wäre es durch Katheterismus leicht möglich, die Vagina und den übrigen Genitaltraktus auszuschalten. Diese Forderung ist in praxi undurchführbar. Des weiteren ist zu berücksichtigen, daß auf das Urogenitalsystem relativ früh Schädigungen einwirken, welche geeignet sind, das ganze System zeitlebens zu affizieren. Es ist eine gut fundamentierte Tatsache, daß eine einzige Gonorrhöe für immer eine katarrhalische Reizung mindestens der Urethra zurückläßt. Nach jeder Geburt bleiben dauernde Veränderungen im Endometrium zurück. Die Folgerung, daß jede toxische Infektion nicht ohne bleibende, wenn auch nicht nachweisbare Veränderungen an dem spezifischen Ausscheidungsorgane, an der Niere, vorübergeht, ist naheliegend. Will man nach allen diesen Einschränkungen ein Urinsediment untersuchen, so sollte das Sediment des gesamten Tagesharnes, welcher bei der Körpertemperatur, bei der Reaktion der Entleerung und vor Bakterienzersetzung geschützt zu halten wäre, untersucht werden. Wenn dann die Sedimentbestimmung einheitlich werden soll, sind gleiche Mischungsverhältnisse der verschiedenen Sedimentbestandteile zu verlangen. Nun ist es ja leicht nachweisbar, daß, selbst wenn weder das Ausfallen von Harnsalzen noch auftretende Bakteriengärung das Resultat beeinträchtigen, durch die Zentrifuge rascher ein Sediment erzielt wird, als beim Stehenlassen im Spitzglase. Ferner hat die diesbezügliche Untersuchung ergeben, daß automatische Zentrifugen von größerer Tonnenzahl noch dann charakteristische Sedimente ergeben, wenn die Handzentrifuge und gar das Sedimentieren im Spitzglase versagen. Daraus folgt allgemein: je höher die Tourenzahl und je länger die Dauer des Zentrifugierens, um so massiger unter gleichen Voraussetzungen das Sediment. Die Masse des Sedimentes bedingt neue Untersuchungsfehler. Da im Urinsediment die verschiedenen Bestandteile in verschiedener Menge auftreten, so können charakteristische, spezifische Bestandteile, z. B. Zylinder, Erythrozyten, Nierenbestandteile durch massige Plattenepithelien, Leukozyten, Bakterien, Schleim usw. verdeckt werden.

Nach diesen kritisch-theoretischen Besprechungen wenden wir uns zu unserer Methodik und unserer Nomenklatur. Wir gehen im allgemeinen von dem Frühurin aus. Derselbe wird in sterilisierten, eventuell angewärmten Gefäßen aufgefangen und bleibt höchstens 2—3 Stunden stehen. Die Nubekula wird mit sterilisierten Pipetten

und Ballonsauger — vgl. die ähnliche Methodik Lüthje's — in den üblichen, eventuell in bürettenartigen Zentrifugengläsern[1]), die nach jedem Gebrauch gereinigt und sterilisiert werden, zentrifugiert. Wir benutzen eine elektrische Kreiselzentrifuge mit 2000—3000 Umdrehungen in der Minute und lassen 10—20 Minuten zentrifugieren. Wir untersuchen 2—3 Präparate zunächst bei schwacher Vergrößerung. Jeder hyaline Zylinder und jedes Zylindroid, jeder Zellzylinder und jeder mittelgroße granulierte Zylinder ist bei schwacher Vergrößerung (Zeiß, Objektiv AA, Okular II) als solcher zu erkennen. Differentiell entscheidet dann eventuell die starke Vergrößerung (Objektiv DD). Die Durchmusterung der Präparate erfolgt durch parallele und senkrechte Verschiebung, sodaß kontinuierlich Rechtecke von geringer Höhe bzw. Breite und von der Länge des Deckglases durchsucht werden. Die Technik und Beurteilung ist Sache der Erfahrung. Die Ergebnisse sind erst dann verwertbar, wenn eine Konstanz der Untersuchungsergebnisse bei einem und mehreren Untersuchern resultiert, wenn also 2 Untersucher z. B. in einem bestimmten Sediment dieselben Mengenverhältnisse der Sedimentbestandteile und die gleiche Anzahl von Zylindern finden.

Bei unseren Untersuchungen haben wir auf die genauere Darstellung von Körnchen, Fettröpfchen und Salzen — dieselben finden sich übrigens bei unserer Art der Untersuchung seltener — im allgemeinen verzichtet. Nierenepithelien und Erythrozyten wurden nur dann notiert, wenn die Erkennung eine völlig einwandsfreie war. Bei der Feststellung von Erythrozyten wurden eventuelle Traumen, Menstruation usw. berücksichtigt. In allen Fällen, wo die Beurteilung der Epithelien nach ihrem Herkommen zweifelhaft sein konnte, wurden die betreffenden Zellen als „Epithelien" bezeichnet.

Über die Deutung der Zylinder und Zylindroide bezüglich ihrer Entstehung und ihres Verhaltens zueinander besteht keine Übereinstimmung unter den Autoren. Wir haben als hyaline Zylinder nur modellierte Gebilde mit parallelen Konturen bezeichnet. Dieselben sind schmal oder breit, scharf oder schwach konturiert, an den Ecken abgerundet, abgeschrägt oder scharf abgesetzt. Gelegentlich kommen hyaline Zylinder mit lang auslaufendem Ende aus den Henle'schen Schleifen zur Beobachtung. Zu den hyalinen Zylindern haben wir alle derartigen Gebilde ge-

1) C. Klieneberger, Eine modifizierte Bürette als Centrifugenröhrchen. Münch. Med. Woch. Nr. 42 1903.

rechnet, einerlei, ob Granula, Zellen, Tröpfchen usw. aufgelagert sind. Alle anderen hyalinen Gebilde mit korkzieherartigen, spiraligen, gewundenen Enden oder Gebilde hyaliner Beschaffenheit von nicht paralleler Kontur bezeichnen wir als Zylindroide. Über Zellzylinder können kaum Mißverständisse entstehen. Als granulierte Zylinder überhaupt werden nur total granulierte zylindrische, meist parallel konturierte Gebilde bezeichnet. Die kleinen granulierten Zylinder, welche mit stark granulierten großen Epithelien verwechselt werden könnten, haben wir dementsprechend rubriziert. Zweifelhafte, größere granulierte Zylinder (Inkrustierungen usw.) haben wir entweder überhaupt nicht oder mit dem entsprechenden Vermerk erwähnt.

Zur besseren Verständigung über die numerischen Verhältnisse der einzelnen Sedimentbestandteile empfiehlt sich die Auszählung. Neuerdings wenden wir dieselbe zur Bestimmung von Zylindern an. Für die Zellbestandteile haben wir die Bezeichnung: zahlreich (mindestens 12 Zellen bei starker Vergrößerung), spärlich (mindestens Zellen in jedem Gesichtsfelde), vereinzelt (Zellen fast in jedem Gesichtsfelde) gewählt. Da man mit diesen Bezeichnungen nicht auskommt, mußten verkleinernde und vergrößernde Flickworte wie: sehr viel, wenig, mäßig usw. zu Hilfe genommen werden.

Zur Feststellung des Eiweißgehaltes kamen klinische Eiweißproben u. zw. Essigsäure-Kochprobe, Essigsäure-Ferrocyankaliprobe, Salpetersäure-Kochprobe und ev. Esbach'sche Probe nebeneinander und unter den nötigen Kautelen zur Verwendung. Es erschien zweckmäßig, die Opaleszenz bei auffallendem Licht und dunklem Hintergrunde mitzuberücksichtigen, ev. den Urin im hell durchfallenden Licht auf seine Durchsichtigkeit zu prüfen. Bei jeder Probe diente der klar filtrierte Harn als Vergleich. Bei dieser Versuchsanordnung bekommt man positive Eiweißreaktionen, die im allgemeinen nicht beachtet zu werden pflegen. Da es öfters vorkam, daß die Untersuchungen an den verschiedenen Tagen verschieden ausfielen, mußte dem überwiegenden Fazit Rechnung getragen werden. Die Ausnahmen wurden trotzdem notiert. Es wurde zudem dem Verhalten der Urinreaktion besondere Beachtung zuteil (vgl. Tabellen).

Wir berücksichtigen in der vorliegenden Arbeit — zugrunde gelegt, aber nur zur Hälfte verwertet sind über 3000 Einzeluntersuchungen — das Verhalten des Urinsediments und des Urins bei normalen Personen — soweit man im Krankenhause davon sprechen kann — und bei rheumatischen Erkrankungen spez. bei Polyarthritis

Tabelle I.

I. Urinuntersuchungen bei normalen Personen. 93 Fälle, 380 Einzeluntersuchungen, 10 Beispiele.[1])

Personale	Diagnose	Album.	Reakt.	Sedimente							Bemerkungen
				Platten-Epithel.	andere Epithel.	Leukozyten	Erythrozyten	Schleim, -zylinder, Zylindroide	Zylinder	andere Sedimente	
1. H. ♂ 22 J.	Rhino-Laryngitis	0 (2× Opal. B)	sauer	spärlich	vereinzelt	spärlich	0	spärlich = vereinzelte Zylindroide	1× Übergangsformen 1× ein typischer hyalin. Zylinder	spärliche Schollen. — Salze	
2. H. ♂ 20 J.	Bronchitis acuta	0 (2× Opal. B)	„	„	„	wenig zahlreich	?	viel Schleim u. -zylinder, vereinzelte Zylindroide	1× ein granulierter Zylinder, 2× ein typischer hyaliner Zylinder	Spermatozoen, spärliche Schollen. — Salze	
3. G. ♂ 48 J.	Neurasthenia	Opal. B (1× 0)	„	„	„	„	vereinzelt (2×)	ziemlich viel Schleim, -zylinder, spärl. Zylindroide	1× ein granulierter Zylinder, 1× 2 charakterhyaline Zylinder	spärliche Schollen	
4. B. ♀ 19 J.	Defatigatio	Opal. B (1× 0)	„	massenhaft	spärlich (bes. d. Blase)	zahlreich	0	spärl. Schleim, u. -zylinder, vereinzelte Zylindroide	0	2× Faden-Bakterien	

1) Da es zu weitläufig und unübersichtlich ist, unsere zusammengezogenen großen Tabellen zu publizieren, führen wir auf Wunsch der Redaktion nur wenige Beispiele aus unseren Tabellen an.

5. M. ♀ 25 J.	Defatigatio	Opal. R (1× hauchf. Trübung)	sauer	zahlreich	spärlich	spärlich	vereinzelt (1×)	spärlich Schleim u. -zylinder, vereinzelte Zylindroide	3× 1 schwach kontour., 1× ein charakterist. hyaliner Zylinder	spärliche Schollen
6. G. ♀ 21 J.	Gastritis subacuta	0 (1× Opal. R)	sauer (1× alkal.)	„	vereinzelt	„	0	spärliche Schleimzylinder, 1× ein Zylindroid	1× ein hyaliner Zylinder	„
7. R. ♀ 20 J.	Psychose	0 (1× Opal. R)	sauer	„	spärlich	„	vereinzelt (1×)	spärliche Schleimzylinder, vereinzelte Zylindroide (2×)	ein hyaliner Zylinder (3×)	„
8. S. ♀ 21 J.	Defatigatio	0 (1× Opal. R)	„	„	„	wenig zahlreich	vereinzelt (2×)	spärliche Schleimzylinder, vereinzelte Zylindroide	1× ein breiter, 2× 1—2 typische hyaline Zylinder	„
9. Sch. ♀ 20 J.	Chlorose	0	„	mäßig zahlreich	vereinzelt	„	0	spärliche Schleimzylinder, spärliche Zylindroide	2× 1—2 typische, hyaline Zylinder, 1× eine Mischform (granul. und Zellzylinder)	„
10. M. ♂ 25 J.	Bronchitis acuta	? 2× 0 1× Opal. R 1× hauchf. Trübung	„ (1× alkal.) (1× amphoter)	spärlich	spärlich	ziemlich zahlreich	0	ziemlich viel Schleim, -zylinder, Zylindroide	1× ein breiter, 1× 4 charakter. hyaline Zylinder, 1× Übergangsformen	„

rheumatica; wir werden dabei auf das Verhalten des Urins vor, während und nach der Salizyldarreichung eingehen. Wir behalten uns vor, Untersuchungen pathologischer Harne, die seit längerer Zeit bereits im Gange sind, zu gegebener Zeit zu publizieren.

Die Untersuchungen erstrecken sich auf fieberlose Personen, meist jüngeren Alters, im ganzen 93 Fälle (26 Männer und 67 Weiber), die sich in der Rekonvaleszenz von leichten, afebrilen Krankheiten befinden oder überhaupt nicht krank gewesen sind. Jeder einzelne Fall wurde an 4 verschiedenen Tagen untersucht und das Gesamtergebnis zusammengezogen, so daß z. B. ein einziger allerdings charakteristischer hyaliner Zylinder, der bei 4 Untersuchungen gefunden wurde, die betreffende Person als positiv in Rechnung steht. Es sind deshalb diese Untersuchungen nicht ohne weiteres mit den nachfolgenden Tabellen, die auf einer einzigen Untersuchung z. T. noch unter anderen Voraussetzungen der Methodik beruhen, in Parallele zu stellen.

Fassen wir die Resultate kurz zusammen, so fanden wir:

Bestandteile	Männer		Weiber		Zusammen	
	im ganzen	%	im ganzen	%	im ganzen	%
Albumen	7 ×	= 26,92	47 ×	= 10,15	54 ×	= 58,06
Erythrozyten	7 ×	= 26,92	28 ×	= 41,79	35 ×	= 37,63
Zylinder überhaupt	23 ×	= 88,46	50 ×	= 74,77	83 ×	= 89,24
Hyaline Zylinder	22 ×	= 84,61	48 ×	= 71,64	70 ×	= 75,26
Granul. Zylinder	6 ×	= 23,07	13 ×	= 19,40	4 ×	= 4,30
Nierenzellzylinder	1 ×	= 3,84	3 ×	= 4,47	4 ×	= 4,30
Nierenepithelien	8 ×	= 30,76	15 ×	= 22,38	23 ×	= 24,73

Außerdem wurden in allen Urinen Plattenepithelien bei der Frau meist zahlreich, bei den Männern spärlich oder vereinzelt gefunden. Ebenso wurden in allen Urinen spärliche oder vereinzelte Schollen und andere Epithelien gefunden. Leukozyten fanden sich regelmässig: beim Manne spärlich oder vereinzelt, bei der Frau meist mäßig zahlreich. Schleim, Schleimzylinder und Zylindroide kamen bei beiden Geschlechtern etwa gleich viel und regelmäßig vor.

Bei dieser Übersicht fällt auf, daß ein ganz charakteristischer Unterschied in dem gewonnenen Ergebnis zwischen Männern und Weibern besteht. Derselbe ist übrigens ohne weiteres zu erklären. Bei Frauen ist das Sediment durch die reichliche Beimengung von dem Genitalkanal sehr viel massiger. Oft ist das ganze Präparat so mit Vaginalepithelien, Leukozyten und Schleim angefüllt, daß leicht andere, spärlich auftretende Sedimentbestandteile, besonders Zylinder übersehen werden müssen. Beim Manne dagegen ist das

Sediment fast nie so reichlich, daß die Untersuchungsresultate durch derartige Fehler verändert werden können. Die gleiche Erwägung gilt des weiteren für die Erythrozyten. Wenn es auch vermieden wurde, kurz vor oder nach den Menses das Sediment zu untersuchen, so kommen doch so lange vor und nach der Menstruation vereinzelte Erythrozyten vor, daß man diesem Befund beim Weibe keine besondere Bedeutung beimessen kann. Beim Manne spielen andererseits wieder Traumen leichtester Art eine Rolle; genügt doch schon eine einzige Ejakulation, zumal wenn sie noch die Folge von masturbatorischen Manipulationen ist, um vereinzelte Erythrozyten tagelang zum Vorschein zu bringen.

Da man die untersuchten Personen unter der berücksichtigenden Auswahl, die wir getroffen haben, als normal bezeichnen muß, ist es damit erwiesen, daß sich sämtliche Bestandteile der Nieren und Harnwege, auch Zylinder, dem Urin beimischen. Unter Mitberücksichtigung der Opaleszenzreaktion ist im Urin bei normalen Personen mit den gewöhnlichen klinischen Methoden in 58 % der Fälle Albumen nachweisbar.

Es ist anzunehmen, daß durch Zerfall des Zellmaterials — abgesehen vom Blut und Lympheiweiß — lösliches Eiweiß in den Urin übergeht, das mit den angewandten Methoden nicht nachweisbar ist.

Somit wäre Eiweiß im normalen Urin stets genügend vorhanden, um daraus das Entstehen der spärlichen Zylinder zu erklären. Ein Blick auf die Übersichtstabelle allein schon zeigt, wie relativ wenig Nierenepithelien im Vergleich zu Nierenzylindern sich feststellen lassen. Berücksichtigt man ferner, daß man häufig aus dem Zellzylinder den gekörnten Zylinder entstehen sieht, daß man die hyaline Degeneration von Plattenepithelien und anderen Epithelien, das Zusammensintern der Schollen unter dem Mikroskop verfolgen kann, so wäre es ebenso wahrscheinlich, daß alle Zylinder aus Nierenepithelien, die hyalinen Zylinder am meisten zentralwärts entstehen. Diese letzte Theorie erklärt zugleich am besten die Modellierung der hyalinen Zylinder. Immerhin aber, da, wie erwiesen, sowohl genügend Eiweiß, wie auch Epithelien vorhandensind, läßt sich auch durch unsere Untersuchungen kein vollkräftiger Beweis für die Entstehung der Zylinder nach der einen oder anderen Richtung hin erbringen.

II. Urinuntersuchungen von Personen mit rheumatischen Erkrankungen.

Die folgenden Tabellen enthalten die Untersuchungen über Urine von afebrilen und febrilen rheumatischen Erkrankungen,

Tabelle II.

1. Rheumatische afibrile Erkrankungen: 5 Beispiele von 13 Fällen.

Personale	Diagnose	Album.	Reakt.	Sedimente vor der Salizylbehandlung: Plattenepith.	andere Epithelien	Erythrozyten	Leukozyten	Schleimzylinder, Zylindroide	Zylinder	andere Sedimente	Bemerkungen
1. Sch. ♀ 34 J.	Rheumat. musc.	Trübung	sauer	zahlreich	spärlich	0	spärlich	mäßig viel Schleimzyl.	0	Schollen	
2. K. ♀ 55 J.	Chronischer Gelenkrheumatismus	„	„	„	mäßig zahlreich	0	zahlreich	0	2 hyaline, 1 granul. } Zylinder	„	
3. D. ♂ 38 J.	Rheumat. musculoarticularis	0	„	vereinzelt	vereinzelt (Niere)	0	vereinzelt	0	6 hyaline, 2—3 Nierenzell } „	„	
4. H. ♂ 44 J.	Polyarthritis rheum. ac. afebrilis	Spuren	„	spärlich	vereinzelt (Niere)	0	spärlich	viel Schleimzylinder, spärl. Zylindroide	4 breite, hyaline Zylinder	„	
5. Sch. ♂ 22 J.	„	starke Trübung	alkal.	vereinzelt	spärlich	0	spärlich	wenig Schleimzyl.	Zylinder?	„ Salze!	

2. Rheumatische febrile Erkrankungen: 5 Beispiele von 53 Fällen.

1. B. ♀ 19 J.	Polyarthritis rheum. acuta	hauchf. Trübung	sauer	zahlreich	mäßig zahlreich	vereinzelt	sehr zahlreich	spärliche Zylindroide	0	Bakterien! Schollen	
2. B. ♂ 20 J.	„	„	„	vereinzelt	spärlich	0	spärlich	sehr viel Schleimzyl., spärliche Zylindroide	3 hyaline, 1 Nierenzell } Zylinder	Schollen	
3. R. ♂ 20 J.	„	Trübung	„	„	„	0	„	mäßig viele Schleimzyl., einzelne Zylindroide	1 hyaliner Zylinder	„	
4. B. ♂ 18 J.	„	„	„	„	spärlich (Niere)	vereinzelt	„		6 hyaline, 3 granul., 1 Nierenzell } Zylinder	„	
5. W. ♀ 22 J.	„	„	„	mäßig zahlreich	spärlich	„	„	viel Schleimzylind., spärl. Zylindroide	3 breite, hyaline Zylinder	„ viel Salze	

welche **zunächst** einmal vor der Salizylbehandlung untersucht wurden. Die ersten febrilen Fälle wurden noch nicht so methodisch während der Salizylmedikation weiter untersucht; wir haben dies entsprechend berücksichtigt. Bei allen wurde auf das Vorhandensein der Salizylreaktion bei der Aufnahme ins Krankenhaus besonders geachtet. Es wurden überhaupt — mit Ausnahme von 3 Fällen, die einige Tage vorbehandelt waren — sonst nur solche Fälle berücksichtigt, bei denen früher keine Salizyltherapie stattgefunden hatte. 2 Fälle, welche von Anfang an durch ihren hohen Eiweißgehalt auffielen, erwiesen sich im weiteren Verlauf als relativ gutartige chronische Nephrititen. Der eine davon war bereits vor $^1/_2$ Jahr wegen chronischer Nephritis in Hospitalbehandlung gewesen. Diese beiden Fälle wurden daher in der Zusammenfassung nicht mitberücksichtigt und nur zum Schluß aufgeführt.

Die Sedimentuntersuchungen vor der Behandlung beziehen sich auf den Aufnahmeurin. Selten konnten 2 Untersuchungen gemacht werden, ehe Arzneimittel gereicht wurden. Die Resultate sind daher nicht von einheitlichen Gesichtspunkten zu betrachten und nicht so subtil wie die mit unserer präzisen Methodik angestellten fortlaufenden Untersuchungen (vgl. oben). Wir vermeiden es daher Parallelen zu ziehen.

Es erschien zweckmäßig die afebrilen von den febrilen Erkrankungen zu trennen (s. Tab. II).

Fassen wir die Resultate kurz zusammen, so fanden wir:

1. 13 afebrile Fälle (9 Männer, 4 Weiber).

Bestandteile	9 Männer		4 Weiber		13 Zusammen	
	im ganzen	%	im ganzen	%	im ganzen	%
Albumen	5 ×	= 55,55	4 ×	= 10	9 ×	= 69,69
Erythrozyten	2 ×	= 22,22	2 ×	= 20	4 ×	= 30,76
Zylinder überhaupt	8 ×	= 88,88	1 ×	= 40	9 ×	= 69,69
Hyaline Zylinder	8 ×	= 88,88	1 ×	= 40	9 ×	= 69,69
Granul. Zylinder	1 ×	= 11,11	1 ×	= 40	2 ×	= 15,39
Nierenzell- bezw. Leukozytenzylinder	1 ×	= 11,11	1 ×	= 40	2 ×	= 15,39
Nierenepithelien	3 ×	= 33,33	1 ×	= 40	4 ×	= 30,76

Wie zu erwarten, läßt sich ein Unterschied in dem Resultat der Untersuchungen bei febrilen und afebrilen Fällen nachweisen.

Dieser Unterschied fällt beim Vergleiche der Übersichtstabellen weniger auf, einmal, weil in der Tabelle 1 die überwiegende Mehrzahl der untersuchten Personen Männer sind, bei denen ja einzelne

Zylinder, Epithelien, Erythrozyten weniger leicht übersehen werden. Sodann — und das gilt mehr weniger für alle Übersichtstabellen — wird in diesen Übersichten nur den qualitativen Verhältnissen Rechnung getragen, die absoluten Mengen der einzelnen charakteristischen Sedimentsbestandteile werden nicht darin registriert.

2. 51 febrile Fälle (26 Männer, 25 Weiber).

Bestandteile	26 Männer		25 Weiber		51 Zusammen	
	im ganzen	%	im ganzen	%	im ganzen	%
Albumen	24 ×	= 92,30	24 ×	= 96,00	48 ×	= 94,11
Erythrozyten	16 ×	= 61,53	14 ×	= 56,00	30 ×	= 58,82
Zylinder überhaupt	23 ×	= 88,46	11 ×	= 44,00	34 ×	= 66,66
Hyaline Zylinder	23 ×	= 88,46	11 ×	= 44,00	34 ×	= 66,66
Granulierte Zylinder	12 ×	= 46,15	6 ×	= 24,00	18 ×	= 35,29
Nierenzell- bzw. Leukozytenzylinder	7 ×	= 26,92	1 ×	= 4,00	8 ×	= 15,68
Wachsartige Zylinder	1 ×	= 3,84	0 ×	= 0,00	1 ×	= 1,96
Nierenepithelien	13 ×	= 5,00	5 ×	= 20,00	18 ×	= 35,29

Im allgemeinen gleichen unsere Befunde bei afebrilen Fällen rheumatischer Erkrankungen den Urinbefunden bei „normalen Personen". Dagegen fanden wir in den febrilen Urinen durchweg mehr Eiweiß und quantitativ vermehrte Formbestandteile, insbesondere Zylinder — darunter wieder besonders granulierte Formen — Epithelien, Erythrozyten.

Dieses Ergebnis war für uns die Veranlassung, febrile Erkrankungen und das Verhalten des Urins bei denselben methodisch zu bearbeiten. Wir beabsichtigen, sobald unsere noch fortlaufenden Untersuchungen abgeschlossen sind, darüber zu berichten.

Allen diesen 64 Fällen wurden nun kürzere oder längere Zeit, teilweise monatelang, Natrium salicyl., ganz ausnahmsweise Aspirin gereicht. Die Einzeldosis betrug stets nur $^1/_2$—1 g. Die Tagesdosis 3–7 g, die Zwischenräume zwischen den einzelnen Dosen 1—3 Stunden. Die Urine dieser Personen wurden methodisch anfangs in kürzeren, später in längeren Zwischenräumen untersucht und die Resultate aufgezeichnet. Da es zu weitläufig wäre, alle unsere Einzeluntersuchungen zu veröffentlichen, greifen wir nur 3 Beispiele als typisch heraus und erwähnen, daß mit individuellen Schwankungen auch bei den übrigen Erkrankungen ähnliche Resultate erzielt wurden.

Salizyleinwirkung auf die Nieren: (3 Beispiele von 66 Fällen mit fast 1200 Einzeluntersuchungen).

1. W., ♂, 37 Jahre alt: Polyarthritis rheumatica acuta febrilis, nicht vorbehandelt.

Urin vor der Salizylbehandlung:

Album.: 0.

Reaktion: sauer.

Formbestandteile: Spärliche Epithelien (auch der Nieren), wenig zahlreiche ausgelaugte Erythrozyten, spärliche Leukozyten, spärlich Schleim, -zylinder, vereinzelte hyaline und granulierte Zylinder.

Urin während (und nach) der Salizylbehandlung: Behandlungsdauer 74 Tage, während dieser Zeit Verbrauch von 319,0 Natr. salicyl. + 35,0 Aspirin.

Untersuchung auf:	5. Tag nach 26,0 Nat. sal.	9. Tag nach 58,0 Nat. sal.	13. Tag nach 84,0 Nat. sal.	16. Tag nach 105,0 Nat. sal.	19. Tag nach 126,0 Nat. sal.	22. Tag nach 145,0 Nat. sal.	26. Tag nach 145,0 Nat. sal. 20,0 Aspirin
Albumen	Opal. R	0	0	0	0	Opal. R.	0
Reaktion	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer
Formbestandteile	Zahlreiche Epithelien, auch d. Nieren, wenig zahlr. ausgelaugte Erythrozyten, zahlr. Leukozyten. Spärlich Schleim, -zylinder, vereinzelt hyaline u. granul. Zylinder.	Spärliche Epithelien d. Harnwege u. Nieren. Vereinzelte Erythrozyten. Spärliche Leukozyten, ziemlich viel Schleim, Zylindroide, vereinzelte hyaline Zylinder. — Spermatozoen	Spärliche Schollen, Epithelien, Leukozyten. 6 hyaline Zylinder	Spärliche Schollen, Epithelien, Leukozyten, Zylindroide, 5 hyaline Zylinder	Vereinzelte Schollen, spärliche Epithelien u. Leukozyten. 10 hyaline, 4 granulierte Zylinder	Spärliche Epithelien, vereinzelte Leukozyten, spärliche Zylindroide, 8 hyaline Zylinder	Vereinzelte Schollen, Plattenepithelien, and. Epithelien, Leukozyten. Vereinzelte Erythrozyt., spärlich Schleim, Zylindroide

Untersuchung auf:	29. Tag nach 145,0 Nat. sal. 35,0 Aspirin	32. Tag nach 160,0 Nat. sal. =	35. Tag nach 190,0 Nat. sal. =	41. Tag nach 215,0 Nat. sal. =	46. Tag nach 250,0 Nat. sal. =	53. Tag nach 270,0 Nat. sal. =	57. Tag nach 279,0 Nat. sal. =	61. Tag nach 304,0 Nat. sal. =	72. Tag nach 317,0 Nat. sal. =	75. Tag nach 319,0 Nat. sal. =
Albumen	0	Spuren	0	0	0	0	0	0	0	0
Reaktion	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer
Formbestandteile	Spärliche Schollen, Epithelien, Leukozyten, ganz vereinzelte Erythrozyten. Spärlich Schleim ziemlich zahlr. Zylindroide. Spärlich hyaline Zylinder	Spärliche Schollen, Epithelien, der gesamten Harnwege und Nieren, spärliche Leukozyten. Schleim. Mäßig zahlreiche Zylindroide und hyaline Zylinder	Spärliche Schollen, Epithelien, Leukozyten, ganz vereinz. Erythrozyten. Spärliche Zylindroide, 4 hyaline Zylinder	Vereinzelte Schollen, Epithelien, Leukozyten. Spärlich Schleim, vereinzelte Zylindroide. Spärliche hyaline Zylinder	Ganz vereinzelte Schollen, Epithelien, Leukozyten. Mäßig viel Schleim, mäßig zahlreiche Zylindroide, spärliche hyaline Zylinder	Spärliche Schollen, Epithelien, Leukozyten. Spärlich Schleim, Zylindroide	Spärliche Plattenepithelien u. andere Epithelien, Leukozyten, vereinzelte Zylindroide, 1 hyaliner Zylinder	Spärliche Schollen, Epithelien, Leukozyten. Spärlich Schleim, -zylinder, Zylindroide	Spärliche Schollen, Epithelien, vereinzelte Leukozyten. Spärlich Schleim, mäßig zahlreiche Zylindroide	Vereinzelte Schollen, Epithelien, Leukozyten. Mäßig viel Schleim, -zylinder, Zylindroide. 1 hyaliner Zylinder

2. M. ♀ 18 Jahre alt: Polyarthritis rheumatica acuta febrilis, nicht vorbehandelt.

Urin vor der Salizylbehandlung:
Album.: Trübung.
Reaktion: sauer.
Formbestandteile: Mäßig zahlreiche Vaginalepithelien. spärliche Leukozyten und andere Epithelien, ? Erythrozyten. Viel Schleim, ganz vereinzelte hyaline Zylinder, 1 Epithelzylinder.

Urin während (und nach) der Salizylbehandlung: Behandlungsdauer 49 Tage, während dieser Zeit Verbrauch von 188,0 Natrium salicylicum.

Untersuchung auf:	3. Tag nach 12,0 Nat. sal.	4. Tag nach 18,0 Nat. sal.	5. Tag nach 24,0 Nat. sal.	6. Tag nach 30,0 Nat. sal.	7. Tag nach 36,0 Nat. sal.	8. Tag nach 42,0 Nat. sal.	9. Tag nach 47,0 Nat. sal.	11. Tag nach 57,0 Nat. sal.
Albumen	Trübung	starke Trübg.	1/4 ‰	starke Trübung	starke Trübung	starke Trübung	starke Trübung	Trübung
Reaktion	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer
Formbestandteile	Zahlreiche Vaginalepithelien, zahlreiche Leukozyten, mäßig zahlreiche Epithelien der Nieren u. der übrigen Harnwege, vereinzelte Erythrozyt., viel Schleim, -zylinder. Spärliche granulierte und Zellzylinder	Zahlreiche Vaginalepithelien und Leukozyten, mäßig zahlreiche Epithelien der Harnwege u. Nieren. Vereinzelte hyaline und Zellzylinder	Zahlreiche Vaginalepithelien und Leukozyten. Zahlreiche Nieren- und andere Epithelien. Spärliche Erythrozyten, zahlreiche hyaline und granulierte Zylinder, spärliche Zellzylinder. Vereinzelte Wachszylinder	Mäßig zahlr. Vaginalepithel., zahlreiche Leukozyten, mäßig zahlr. Erythrozyten. Zahlreiche Epithelien der Nieren und übrigen Harnwege, mäßig zahlr. hyaline, granulierte u. Wachszylinder. Spärliche Epithelzylinder	Mäßig zahlreiche Vaginalepithelien und Leukozyten. Vereinzelte Erythrozyten. Spärliche Nierenepithelien, mäßig zahlreiche Zylindroide und hyaline Zylinder. Spärliche granulierte und Wachszylinder	Zahlreiche Vaginalepithelien, Leukozyten und Erythrozyten, mäßig zahlreiche Epithelien der Harnwege und Nieren, spärlich Schleim, spärliche hyaline, zahlreiche granulierte, massenhaft Wachszylinder	Mäßig zahlreiche Vaginalepithelien, zahlreiche Leukozyten, spärliche Erythrozyten, mäßig zahlreiche Epithelien der Nieren und übrigen Harnwege, viel Schleim, zahlreiche hyaline Zylinder, mäßig zahlreiche granulierte und Wachszylinder, vereinzelte Zellzylinder	Mäßig zahlreiche Vaginalepithelien, zahlreiche Leukozyten. Mäßig zahlreiche Epithelien der Nieren und Harnwege, vereinzelte Erythrozyt, Zahlreiche hyaline und Wachszylinder, spärliche granulierte Zylinder.

Untersuchung auf:	13. Tag nach 67,0 Nat. sal.	15. Tag nach 75,0 Nat. sal.	18. Tag nach 87,0 Nat. sal.	20. Tag nach 91,0 Nat. sal.	24. Tag nach 107,0 Nat. sal.	30. Tag nach 131,0 Nat. sal.	33. Tag nach 143,0 Nat. sal.	38. Tag nach 159,0 Nat. sal.	39. Tag nach 162,0 Nat. sal.	46. Tag nach 182,0 Nat. sal.	50. Tag nach 188,0 Nat. sal.
Albumen	hauchf. Trübung	Opaleszenz-Reakt.	Opaleszenz	hauchf. Trübung	Opaleszenz	Opaleszenz	Trübung (Menses)	0	0	0	0
Reaktion	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer
Formbestandteile	Zahlreiche Vaginalepithelien, spärliche Leukozyten, mäßig zahlreiche Epithelien der Nieren und übrigen Harnwege. Mäßig zahlreiche hyaline und Wachszylinder, vereinzelte granulierte und Epithelzylinder	Zahlreiche Vaginalepithelien, mäßig zahlreiche Epithelien der Nieren und Harnwege, spärliche Leukozyten, mäßig zahlreiche Wachszylinder. Spärliche hyaline, vereinzelte, granulierte und Zellzylinder	Zahlreiche Vaginalepithelien, spärliche Leukozyten, mäßig zahlreiche Epithelien der Harnwege Spärliche Zylindroide. Vereinzelte hyaline und Wachszylinder. 1 granulierter Zylinder	Zahlr. Vaginalepithelien, spärliche Leukozyten und Epithel. d. Nieren u. Harnwege. Mäßig viel Schleim. Mäßig zahlreiche hyaline, spärliche granul. vereinzelte Wachszylinder	Mäßig zahlr. Vaginalepithel., spärliche Leukozyten, mäßig zahlreiche Epithel. der ges. Harnwege, spärliche hyaline Zylinder u. Zylindroide	Sehr zahlreiche Vaginalepithelien, mäßig zahlreiche Leukozyt. u. andere Epithel. spärliche Epithel. d. Nieren, spärliche Zylindroide. Vereinz. hyaline Zylinder	Spärliche Vaginalepithel., zahlreiche Leukozyten, zahlreiche Erythrozyten, wenig Schleim, 1 hyaliner Zylinder	Mäßig zahlreiche Vaginalepithel., spärliche Leukozyt. u. andere Epithel., spärlich Schleim. 1 hyaliner Zylinder	Zahlreich. Vaginalepithel., spärliche Leukozyten und Epithel. der Harnwege. Spärlich Schleim, spärliche Zylindroide u. breite hyaline Zylinder	Zahlreich. Vaginalepithel., mäßig zahlreiche Epithel. der Harnwege u. Leukozyten. Mäßig viel Schleim, -zylinder, spärliche Zylindroide. Vereinz. hyaline Zylinder	Mäßig zahlreiche Vaginalepithel., vereinzelt. Leukozyten und Epithel. der Harnwege, wenig Schleim.

Urin vor der Salizylbehandlung:
Albumin.: geringe Trübung.
Reaktion: sauer.
Formbestandteile: Spärliche Schollen, Epitholien, Leukozyten, vereinzelte? Erythrozyten. Sehr viel Schleim, -Zylinder. Zahlreiche meist schwach konturierte, hyaline Zylinder.

Urin während (und nach) der Salizylbehandlung: Behandlungsdauer 119 Tage, während dieser Zeit Verbrauch von 595,0 Natrium salicylicum.

Untersuchung auf:	2. Tag nach 5,0 Nat. sal.	3. Tag nach 10,0 Nat. sal.	4. Tag nach 15,0 Nat. sal.	5. Tag nach 20,0 Nat. sal.	9. Tag nach 40,0 Nat. sal.	14. Tag nach 65,0 Nat. sal.	26. Tag nach 125,0 Nat. sal.	34. Tag nach 165,0 Nat. sal.	43. Tag nach 210,0 Nat. sal.	58. Tag nach 285,0 Nat. sal.	72. Tag nach 355,0 Nat. sal.	77. Tag nach 380,0 Nat. sal.	120. Tag nach 595,0 Nat. sal.
Albumen	0	hauchf. Trübung	Spuren	Spuren	Opaleszenz	0	hauchf. Färbung	0	0	0	0	Opaleszenz	0
Reaktion	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer
Formbestandteile	Spärliche Schollen, Epithelien, Leukozyten, ? Erythrozyten, viel Schleim, -Zylinder. Spärliche Zylindroide, einzelne, hyaline Zylinder.	Spärliche Schollen, mäßig zahlreiche Epithelien der Nieren u. Harnwege, mäßig zahlreiche Leukozyten. Viel Schleim, -Zylinder, Zylindroide. Spärliche hyaline, vereinzelte, granulierte u. Nierenzellzylinder.	Mäßig zahlreiche Epithelien d. gesamten Harnwege u. bes. der Nieren, Leukozyten. Ziemlich viel Schleim, -Zylinder, mäßig zahlreiche hyaline, vereinzelte granulierte Zylinder.	Spärliche Schollen. Mäßig zahlreiche Epithelien u. Leukozyten. Mäßig viel Schleim u. Zylindroide. Mäßig zahlreiche hyaline, vereinzelte, granulierte Zylinder.	Spärliche Schollen, Epithelien, Leukozyten. Mäßig viel Schleim, -Zylinder, Zylindroide, hyaline Zylinder.	Spärliche Schollen, Epithelien, Leukozyten. Schleim. Vereinzelte Zylindroide u. hyaline Zylinder.	Vereinzelte Schollen, Epithelien, Leukozyten. Spärlich Schleim, -Zylinder, Zylindroide.	Vereinzelte Schollen, Epithelien, Leukozyten. Spärlich Schleim, -Zylinder, Zylindroide. Vereinzelte hyaline Zylinder.	Spärliche Epithelien, Leukozyten. Ziemlich viel Schleim. Vereinzelte Zylindroide. 8 hyaline, vereinzelte u. kurze granulierte Zylinder.	Vereinzelte Schollen, Epithelien, Leukozyten. Spärlich Schleim, -Zylinder, Zylindroide, 5 hyaline Zylinder.	Vereinzelte Schollen, Epithelien, Leukozyten. Spärlich Schleim, -Zylinder, Zylindroide, 3 hyaline Zylinder.	Vereinzelte Schollen, Epithelien, spärliche Leukozyten. Ziemlich viel Schleim, -Zylinder, Zylindroide. 4 hyaline Zylinder (3 stark konturiert).	Ganz vereinzelte Schollen, vereinzelte Epithelien, Leukozyten. Viel Schleim, -Zylinder. Spärliche Zylindroide, 1 mittelgroßer granulierter Zylinder.[1])

1) Untersuchung im bürettenförmigen Zentrifugenröhrchen vgl. oben.

Wir konnten demnach ebenso wie Lüthje feststellen, daß zweifellos selbst nach geringen Salizyldosen mit individuellen Schwankungen dem Urinbefunde nach eine „Salizylnephritis“ entsteht. Andere klinische Erscheinungen von Nephritis nach Salizylgebrauch traten niemals auf. Das Sediment des Salizylharnes ist bereits nach 1—2 Tagen ein außerordentlich reichhaltiges. Epithelien der gesamten Harnwege und Nieren, Leukozyten, Erythrozyten, Zylinder der verschiedensten Art traten in einer großen Anzahl auf, es stellt sich öfters beträchtliche Albuminurie ein, so daß man dem Urinbefunde nach entschieden von einer Nephritis und von einem **desquamativen Katarrh der gesamten Harnwege** sprechen muß. Das Sediment des Salizylharns eignet sich übrigens ganz vorzüglich für Zell- und Zylinderstudien.

Aber diese Salizylnephritis bildet sich, wie aus unseren Beispielen hervorgeht, zurück trotz Fortsetzung der Salizylbehandlung. Die ursprünglich vorhandene oder im Verlauf akquirierte Albuminurie verschwindet trotz fortdauernden Gebrauchs großer, mittlerer und kleiner Salizyldosen. Schon Lüthje ist das Mißverhältnis zwischen dem Urinsediment und der Eiweißreaktion des Salizylharns aufgefallen. In fast allen unseren Fällen trat in den ersten Tagen, manchmal länger eine eventuell die Aufnahmereaktion überwiegende Eiweißreaktion auf. Dieselbe verschwand stets bei genügend langer Beobachtung, unbeschadet der weiteren Verabfolgung des Mittels. Es haben einzelne Kranke monatelang hunderte Gramm Salizyl genommen (vgl. Paradigma 3). Auch die Zellbestandteile verschwinden allmählich, zusammen mit den granulierten und Zellzylindern, zuletzt freilich verschwinden die hyalinen Zylinder. Nach längerer Zeit also ist das Sediment des Salizylharns selbst von dem des Aufnahmeharns fiebernder Fälle verschieden; es ist ein erheblich spärlicheres, als das der fieberhaften Polyarthritis vor der Behandlung. Mit anderen Worten, es haben sich die Verhältnisse hergestellt, wie sie den von uns aufgestellten Normen entsprechen.

Eine besondere Beachtung verdient noch Paradigma 2. Lüthje hat bei seinen Untersuchungen in keinem Falle Wachszylinder nachweisen können. Das entspricht auch den bisher bekannten Erfahrungen, daß wachsartige Zylinder nur in Fällen chronischer Nephritis aufzutreten pflegen. Aber in dieser Allgemeinheit können wir nach obigem Befund und nach unseren laufenden Untersuchungen doch nicht das Auftreten der Wachszylinder einschränken.

Patientin, ein Mädchen von 18 Jahren, das mit mäßigem Fieber und Gelenkschwellungen in das Hospital kam, deren Urin bei der Aufnahme genau untersucht wurde, zeigt nach Salizyl-

Tabelle III.

1. **Rheumatische afebrile Erkrankungen:** 5 Beispiele von 13 Fällen.

Nr.	Zahl der Einzeluntersuchungen	Album.	Reakt.	Sedimente beim Abschluß der Salizylbehandlung: Plattenepith.	andere Epithelien	Erythrozyten	Leukozyten	Schleimzylinder, Zylindroide	Zylinder	andere Sedimente	Salizylverbrauch	in Tagen
1.	9	0	sauer	zahlr.	spärlich	0	spärlich	viel Schleimzylinder	0	Schollen	50,0	12
2.	12	0	„	„	„	0	zahlreich	wenig Schleimzylinder	2 hyaline Zylinder	„	12,0 Natr. salizyl. 93,0 Aspirin	29
3.	10	Opaleszenz	„	vereinzelt	vereinzelt	0	vereinzelt	spärliche Schleimzylinder	0	„	72,0 Natr. salizyl.	14
4.	8	„	„	„	spärlich (Nieren-)	0	spärlich	viel Schleim, -zylinder	8 hyaline \ 2 Nierenzell / Zylind.	„	35,0 „	5
5.	9	„	„	„	vereinzelt (Nieren-)	0	vereinzelt	spärliche Zylindroide	4 hyaline \ 2 Nierenzell / Zylind.	„	97,0 „	24

2. **Rheumatische febrile Erkrankungen:** 5 Beispiele von 53 Fällen.

1.	12	hauchf. Trübung	sauer	zahlr.	spärlich	0	mäßig zahlreich	0	2 granul. Zylinder	Bakterien! Schollen	89,0 Natr. salizyl.	25
2.	12	0	„	spärl.	vereinzelt	0	spärlich	spärlich Schleim, -zylinder, Zylindroide	0	Schollen	87,0 „ 36,0 Aspirin	33
3.	5	Opaleszenz	„	„	„	0	vereinzelt	viel Schleimzylinder, vereinzelte Zylindroide	0	„	52,0 Natr. salizyl.	8
4.	6	0	„	vereinzelt	„	0	„	—	2 hyaline Zylinder	„	132,0 „	21
5.	9	Opaleszenz	„	mäßig zahlr.	spärlich	0	spärlich	wenig Schleim, -zylinder, Zylindroide	0	„	97,0 „	24

Anm. Tabelle II und III bringen korrespondierende Fälle (Urin- und Urinsedimentuntersuchungen bei fiebernden und afebrilen rheumatischen Erkrankungen vor und nach Abschluß der Salizylbehandlung). Diese Beispiele sind aus der Zahl von 66 Kranken mit etwa 1200 Einzeluntersuchungen herausgegriffen.

gebrauch eine ganze Reihe von Tagen typische Wachszylinder in größerer Menge. Trotz 188 g Natr. salicyl. in 49 Tagen verschwanden sowohl die Wachs- wie die übrigen Zylinder wieder vollständig, die Albuminurie ging zurück, und Patientin konnte nach 2 Monaten geheilt entlassen werden. Es ist dies allerdings der einzige Fall unter 64 Fällen.

Wir stellen zum Schluß den letzten Befund bei Abschluß der Salizylbehandlung der obigen 66 Fälle nochmals zusammen (s. Tabelle III S. 243).[1])

Das Salizyl erzeugt also nach unseren Erfahrungen dem Urinbefunde nach eine Nephritis, die bei Fortwirken des schädigenden Agens ausheilt. Es tritt keine Gewöhnung an das Salizyl ein; denn nach einigen Tagen des Aussetzens, wie wir bei mehreren Fällen feststellen konnten, reagieren Nieren und Harnwege genau in derselben Weise auf das Salizyl, wie ein bislang von dem Mittel noch nie affizierter Organismus.

Somit gehen unsere Anschauungen zurzeit dahin, daß bei den fieberhaften rheumatischen Erkrankungen in der Mehrzahl der Fälle eine toxische bzw. febril toxische „Nephritis" besteht. Diese Nephritis heilt unter Salizylgebrauch aus. Andererseits bedingt das Salizyl an sich eine charakteristische, unter fortdauerndem Salizylgebrauch ausheilende „Nephritis".

In jedem normalen Urin finden sich sämtliche Elemente der Nieren und Harnwege, es bestehen fließende Übergänge zwischen den Abstoßungsvorgängen der gesunden Niere und der durch entzündliche Prozesse veränderten Niere.

So harmlos also jedes Epithelium, jeder Erythrozyt, jeder Zylinder an sich sein kann, so ist er doch stets ein Bote für eventuell krankhafte Vorgänge in den Harnwegen und Nieren oder eine Botschaft von den Einwirkungen, denen die Niere ausgesetzt ist.

1) Anm. bei der Korrektur: Entsprechend einer Anfrage möchten wir darauf hinweisen, daß wir 2 Fälle von chronischer Nephritis und Polyarthritis rheumat. acuta (der eine Patient war bereits früher wegen seiner Nephritis Patient der medizin. Abteilung) mit mittleren Salizyldosen behandelt haben. Die bei der Aufnahme relativ schweren Erscheinungen (1—2 ‰ Albumen, viel Sanguis) bildeten sich unter der Salizyltherapie rasch zurück; die Schlußurinuntersuchung bei der Entlassung entsprach trotz der Salizyldarreichung dem nach unsern methodischen Untersuchungen zu erwartenden Endergebnis und deckte sich in dem erwähnten einen Falle mit dem Urinbefunde der früheren Entlassung nach monatelanger Behandlung im Krankenhause (wobei natürlich keine Salizylpräparate gegeben waren).

XIV.

Aus der medizinischen Klinik zu Tübingen.

Über die Hauttemperatur des gesunden Menschen.

Von

J. Oehler,

approbiertem Arzte in Stuttgart.

(Mit Tafel IV.)

Die ersten maßgebenden Untersuchungen über die Hauttemperatur des gesunden Menschen stammen von Kunkel.[1]) Seine Versuche, welche mit der genauen thermoelektrischen Methode angestellt wurden, ergaben, was die absolute Höhe der Hauttemperatur betrifft, sehr zuverlässige Resultate; die Zahlen waren allerdings nur an einer einzigen Versuchsperson gewonnen worden.

Seit längerer Zeit hat man der Beobachtung der Hauttemperatur von Gesunden und Kranken lebhaftes Interesse entgegengebracht, weil eine zuverlässige Kenntnis der Hauttemperatur manchen wertvollen Schluß auf das Verhalten der Wärmeregulation gestattet, im besonderen gewisse Anhaltspunkte für die Größe der Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung gibt.[1]) [2])

Das Bestreben, die Bestimmung der Hauttemperatur auch zur Diagnostik der inneren Krankheiten zu verwenden, führte zur „Thermopalpation“ [3]), als neuer physikalischer Untersuchungsmethode, die sich indessen nicht bewährte.

Trotz einer großen Literatur über die Hauttemperatur [4]) fehlen

---

1) Kunkel, Über die Temperatur der menschl. Haut. Zeitschr. f. Biologie 1889.

2) Rubner, Thermische Studien über die Bekleidung des Menschen. Archiv f. Hygiene 1895.

3) Benczur u. Jonas, Über Thermopalpation. Archiv f. klin. Medizin Bd. 46 S. 19, Bd. 48 S. 578.

4) Die Literatur über normale Hauttemperatur, die hier allein in Betracht kommt, hat in Boye's „Beitrag zur Lehre von der normalen Haut-

jedoch bis heute noch ausgedehntere Untersuchungen an einer größeren Anzahl von gesunden Versuchspersonen, bei denen die Temperatur der ganzen Körperoberfläche Berücksichtigung gefunden hätte. Um solche Durchschnittswerte zu gewinnen, ist es notwendig, möglichst viele, gleichmäßig über die Haut verteilte Stellen zu messen, in derselben Weise, in der Grünenwald[1]) seine Temperaturbestimmungen an der Haut von fiebernden Kranken vornahm. Solche Messungen an Gesunden führte ich nach Aufforderung des Herrn Prof. Krehl aus.

Um eine große Anzahl von Menschen in beschränkter Zeit an möglichst vielen Hautstellen messen zu können, mußte ein Verfahren gewählt werden, welches relativ schnell brauchbare Resultate liefern konnte, selbst wenn dieselben nicht den höchsten Anforderungen an Genauigkeit entsprachen. Dies schien am leichtesten mit einem Quecksilberkontaktthermometer erreichbar. Wenn also trotz der Einwendungen, die von verschiedenen Autoren gegen die Benutzung von Quecksilberthermometern zur Bestimmung der Hauttemperatur geltend gemacht worden sind, von uns diese Methode gewählt wurde, so ist das dem Umstande zuzuschreiben, daß keine Aussicht vorhanden war, mit einem thermoelektrischen Apparat in absehbarer Zeit eine größere Anzahl „vollständiger" Messungen der menschlichen Körperoberfläche zu gewinnen. (Gewöhnlich maßen wir die Temperatur an 17 verschiedenen Hautstellen.) Auch das täglich von neuem notwendige Kalibrieren und das lang dauernde Anwärmen hätte zu viel Zeit in Anspruch genommen. Ferner würde die Unmöglichkeit, den Apparat in der Klinik herum zu transportieren, für unsere Untersuchungen störend gewesen sein.

Schließlich kommt hinzu, daß eine absolut genaue Messung für unsere Beobachtungen wohl wünschenswert, aber nicht unbedingt notwendig erscheint. Nach dem Plan der Arbeit kam es ja weniger darauf an, die absolute Höhe der Hauttemperatur im strengsten Sinne, als vielmehr das Verhältnis der einzelnen Hauttemperaturen zueinander zu bestimmen, und für diese mehr relative Art der Temperaturbestimmung ist, wenn man sich folgender Messungsmethode bedient, das Quecksilberthermometer entschieden ausreichend.

---

temperatur der Menschen" (Inaug.-Dissert. Leipzig 1901) eine ausführliche Bearbeitung gefunden; ich darf mich daher hier auf das Notwendigste beschränken.

1) Grünenwald, Th., Über Hauttemperatur bei fiebernden Kranken. Archiv f. klin. Mediz. Bd. LXXVIII S. 333.

Methode.

Zur Verwendung kamen Kontaktthermometer von der Firma A. Haak in Jena mit horizontalem, schneckenförmig aufgerolltem Quecksilbergefäß, die zur Abhaltung von Luftzug mit einer kleinen Glasglocke umgeben sind. Die Skala war in 2 Zehntelgrade eingeteilt, ließ mithin noch 1 Zehntelgrad durch Abschätzung sicher bestimmen. Dieses Instrument erwärmten wir, um eine Abkühlung der zu untersuchenden Hautstellen beim Aufsetzen zu vermeiden, vorher auf der eigenen Handfläche an und zwar, bis ein um wenige Grade niedrigerer Temperaturpunkt als der zu erwartende (meist ca. 30 °) angegeben wurde. Sodann setzten wir es auf die zu untersuchende Hautstelle auf und führten es hier, ohne die Zirkulationsverhältnisse der Haut zu verändern, unter langsamem, leichtem Gleiten, ungefähr in der Ausdehnung eines kleinen Handtellers, so lange umher bis der Quecksilberfaden, der im Anfang gewöhnlich sehr rasch anstieg und sich von da ab nur noch um 2—3 Zehntelgrade erhob, einen fixen Punkt erreicht hatte.

Die Messung einer Hautstelle nahm auf diese Weise nur ca. 1 Min. in Anspruch, konnte deshalb in beliebiger Häufigkeit vorgenommen werden. Wurde das Thermometer zur Kontrolle einmal länger aufgesetzt, so kamen höchstens Schwankungen des Quecksilberfadens bis zu 3 Zehntelgraden zur Beobachtung. Mit dieser kleinen Fehlerquelle wäre also bei Betrachtung der Resultate zu rechnen. Da aber darauf geachtet wurde (ev. durch vorheriges Sinkenlassen des Thermometers bei Übergang von einer meist höher temperierten Stelle auf eine niedrigere), daß das Thermometer immer mit einem ein bis mehrere Grade niedrigeren Stand, als er der betreffenden Stelle entsprach, angelegt wurde, dürften alle dadurch gewonnenen Resultate nur im gleichen Sinne beeinflußt sein, indem die Hauttemperaturen um 1—3 Zehntelgrade zu niedrig angenommen wurden, was für die vorliegenden Untersuchungen nicht viel zu bedeuten haben dürfte.

Diese abgekürzte Messungsmethode mußte so gehandhabt werden, weil das Abwarten der definitiven Einstellung zu viel Zeit in Anspruch genommen und das längere Aufliegen des Thermometers veränderte Außenbedingungen für die betreffende Hautstelle geschaffen hätte. So wurde das Thermometer immer in dem empirisch gefundenen Moment der relativen fixen Einstellung abgenommen, die im allgemeinen auffallend deutlich markiert war, kurze Zeit nach dem anfänglichen raschen Steigen.

Die Einwände, die gegen Anwendung der thermometrischen Methode zur Hautwärmemessung schon erhoben worden sind, laufen im wesentlichen darauf hinaus, daß zur Erwärmung des Quecksilberbehälters ein zu großes Wärmequantum von seiten der Hautoberfläche nötig sei, daß notwendig eine Abkühlung dieser die Folge sein müsse, und daß die lange Anlegezeit, deren das Thermometer zur fixen Einstellung bedürfe, die Wärmeabgabe der Haut verändere. Beides sucht die abgekürzte Methode mit gleitendem Thermometer zu vermeiden: das nötige Wärmequantum verteilt sich auf eine Hautfläche von der Größe eines Handtellers; durch das Gleiten verschwindet auch die Beeinträchtigung der Wärmeabgabe für die einzelne Hautstelle. Das Gleitenlassen hat zudem noch den

Vorteil, daß das Thermometer rascher erwärmt wird, begünstig dadurch die abgekürzte Messungsmethode.

Bei Anwendung dieser und Kenntnis der Fehlerquellen, d einiger Übung vermeiden lassen, erscheint das Quecksilberkont meter als ein in praxi leicht verwendbares und auch genüge Instrument.

Diese Messung der Hauttemperatur, meist an 17 ver zum Teil symmetrischen Hautstellen eines Menschen vorgenom etwa 15—20 Minuten in Anspruch, und konnte daher, bes fortlaufenden Messungen, genügend oft wiederholt werden, oh liche Inanspruchnahme der betreffenden Versuchsperson, und sich während diezer kurzen Zeit die Versuchsbedingungen wesentlich geändert hätten.

Eine etwaige stärkere Abkühlung während des Messen durch ausgeschlossen, daß die Hautstellen, soweit sie nicht v und Hände jederzeit der Außentemperatur schutzlos preisgeg entweder nur für ganz kurze Zeit, eben die Zeit der Messu treffenden Hautstelle entblößt oder unter der Bettdecke gemess so daß nur der Skalenteil des Thermometers, seitlich von decke umfaßt, sichtbar und der Außentemperatur zugänglich wa die führende Hand unter der Bettdecke das Quecksilbergefäß g

Die gewöhnlich gemessenen Hautstellen waren: die Sti Mitte über der Glabella, die Wange direkt unterhalb des Joch Mitte des Brustbeins, die Bauchhaut in der Mitte direkt über der Oberarm auf der Höhe des Bizepswulstes, der Vordera Mitte der Beugeseite, ferner die Mitte des Handrückens, die Streckseite des Oberschenkels, der Unterschenkel in der Hä Länge am Wadenbein und der Fußrücken auf der Höhe der Fu Wange und Extremitäten wurden immer doppelseitig gemesser

Die Körpertemperatur wurde während des Versuchs, ode oder nachher mit Maximalthermometern meist in der Achse einer Versuchsreihe auch im Rektum bestimmt. Die Zimmer (oft als Außentemperatur im Gegensatz zur Innen-Körpertem zeichnet) wurde immer direkt vor oder während der Hautt bestimmung mit einem genau geeichten Schleuderthermometer das sich bequem nach Viertelgrade ablesen ließ. — Als Versuc dienten Patienten der Klinik, von deren Krankheiten man ändernden Einfluß auf die Hauttemperatur erwarten konnte.

Die Resultate sind der leichteren Übersicht wegen in Ta Kurven angeordnet; nur ein Teil der einzelnen Resultate k wiedergegeben werden; meist mußte ich mich, um nicht zu zu werden, auf die Angabe von Durchschnittswerten beschrän

Unsere Versuche stellten wir folgendermaßen an: tuell vorhandene, individuelle Verschiedenheiten kennen machten wir einesteils an möglichst verschiedenen Per malige Messungen; andernteils wiederholten wir an Menschen zu verschiedenen Zeiten unsere Messungen in de

so eine etwaige Konstanz der Hauttemperatur bei gleichen Bedingungen nachweisen zu können und um den Einfluß der in Betracht kommenden, die Hauttemperatur ändernden Faktoren zu eruieren. Zu diesen rechnet man die Temperatur und den Feuchtigkeitsgehalt der Luft, die Tageszeit, Ruhe und Bewegung, Bedeckung resp. Bekleidung, die Nahrungsaufnahme.

Die Kunkel'sche Folgerung am Ende seiner Arbeit „Die Temperatur unserer Haut ist eine nahezu konstante", von ihm an einer Versuchsperson erprobt, sollte zunächst an einer größeren Anzahl Menschen geprüft werden. Zu diesem Zweck wurde zuerst eine Versuchsanordnung gewählt, die für möglichste Unveränderlichkeit der Außenbedingungen die Garantie bot: nämlich absoluter Hungerzustand,[1]) absolute Bettruhe in gleichmäßig temperiertem Zimmer (durchschnittlich 22° C). Diese Versuche dauerten 3 Tage. Da wir zum Vergleich die Tageskurve beim hungernden und bei reichlicher Nahrung an demselben Menschen studieren wollten, gaben wir unseren Versuchspersonen während des ersten Tages volle Kost. Erst dann begann die 40 Stunden dauernde Hungerperiode. Die ganze Versuchszeit über wurde, mit Ausnahme einer 16stündigen Ruhepause zu Beginn des Hungerzustands, etwa 4stündlich, im ganzen 14mal gemessen, immer an den oben erwähnten 17 Hautstellen, mit Berücksichtigung der Rektumtemperatur.

1. Die Hauttemperatur beim Nüchternen und der Einfluß der Nahrungszufuhr; die Tageskurve der Hauttemperatur (s. Tafel I—III).

Die Kurventafel Ia enthält 4 Einzelkurven, welche die Durchschnittswerte der Hauttemperaturen an Kopf, Rumpf, Oberarm und Oberschenkel, Vorderarm und Unterschenkel angeben. Bei näherer Betrachtung sehen wir auf ihr ein Bündel Kurvenlinien, welche bald parallel zu einander laufend, bald sich schneidend, im allgemeinen zwischen 33,5 und 35,5° C liegen. Erhebung und Abfall wechseln miteinander ab, vielleicht in einiger Abhängigkeit von dem, wenn auch geringen Wechsel der Zimmertemperatur. In innigerer Beziehung scheint die Hauttemperatur zu den Schwankungen der Körpertemperatur zu stehen. In ganz ähnlicher Weise wie

1) Einige Kandidaten der Medizin erboten sich zu den Versuchen, die in der Klinik selbstverständlich unter sicherer Kontrolle ausgeführt wurden, zwei davon, Ba und St. wurden zu gleicher Zeit untersucht; sie standen unter vollständig gleichen Versuchsbedingungen.

diese ändert sie sich im Verlaufe eines Tages; nur sind die Schwankungen der Hauttemperatur meist etwas größer. Im Stadium der Nahrungsentziehung, in welchem die Tagesschwankungen der Rektumtemperatur weniger ausgeprägt sind, zeigt die Hauttemperatur denselben periodischen Wechsel wie am Tage der Nahrungszufuhr, an den Extremitäten sind diese Schwankungen während der Hungerzeit sogar erheblicher als vorher. Dabei ist auch die ganze Hauttemperatur etwas gesunken, das Verhältnis der einzelnen Kurven zueinander jedoch ist ein ähnliches: Gesicht- und Rumpftemperatur streiten sich um die höchste Stelle, bei Nahrungszufuhr und -Entziehung; die Extremitätentemperaturen sind niedriger und verlaufen innig miteinander, aber gesondert von Gesicht- und Rumpftemperatur.

Was läßt sich nun aus dem Verlauf der Kurven schließen? Zunächst welchen Einfluß hat die Nahrungsentziehung auf die Hauttemperatur? Sie sinkt durchschnittlich wenige Zehntelgrade, sie weist etwas größere Schwankungen auf, aber nur an den Oberflächenpartien peripherer Körperteile, wie Arm und Bein, nicht an Kopf und Rumpf. Mit der Dauer der Nahrungsentziehung fällt die Hauttemperatur immer mehr, weil einmal die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung proportional der verminderten Wärmebildung sinkt, und außerdem wohl auch der Einfluß der Außentemperatur beim Hungernden mehr zur Geltung kommt.[1])

Dann die Frage: Gibt es eine Tageskurve der Hauttemperatur und wie verhält sich diese bei Nahrungsentziehung? Die Kurve I läßt eine Tageskurve erkennen: welche einen ähnlichen Verlauf wie die Rektumtemperatur hat. Sie ist nachts am tiefsten und hat anscheinend zwei Höhepunkte, Mittags und gegen Abend. Bei Nahrungsentziehung scheint sich dieser Typus etwas zu verwischen. Ganz bestimmte Angaben darüber lassen sich jedoch nach meinen Versuchen nicht machen.

Nun noch die Frage nach der Konstanz der Hauttemperatur? Die zugehörigen Kurven Ib und c, welche die Übersicht über die Einzelresultate geben, zeigen, daß auch diese nur in geringen Grenzen schwanken, daß die ganze Oberflächentemperatur, wenn sich auch eine gewisse Abstufung in der Temperatur der einzelnen Hautstellen der Extremitäten gegenüber denen des Rumpfes, also vom Zentrum nach der Peripherie hin bemerkbar macht, im all-

1) Anders verhält es sich bei Kurventafel III; siehe deren Besprechung S. 252.

gemeinen etwa 2° umfaßt (33,5—35,5). Diese Grenze wird nach oben nur von der Wangentemperatur überschritten, die mit der Bauchtemperatur hier die höchst temperierten Körperstellen bilden. Dann folgen Stirn und Brust in parallelem Verlaufe; noch etwas tiefer liegt die Temperatur der Extremitäten. Zwischen den 4 verschiedenen Hautstellen der Gliedmaßen bestehen keine erheblicheren Differenzen. Die Temperatur des peripheren Teils ist nur wenig niedriger als die des zentralen. Nur im Stadium der Nahrungsentziehung wird die Grenze nach unten (33,5) von ihnen überschritten.

Betrachten wir unter diesen Gesichtspunkten auch die anderen Kurven, so muß auf der Kurve II, die unter ganz gleichen Versuchsbedingungen gewonnen wurde, auffallen, daß die ganze Hauttemperatur etwas höher gestellt ist, daß die Schwankungen etwas größer sind, und daß die oben genannten Verhältnisse der Einzelkurven zueinander sich geändert haben. In Kurve I zeigte sich eine völlige Trennung der Extremitätentemperaturen einerseits von den Rumpf- und Kopftemperaturen andererseits. Die Temperatur der peripheren und mehr zentralen Oberflächenpartien berührten sich also kaum in ihrem Verlaufe. In Kurve II hat sich dagegen das Verhältnis in der Weise geändert, daß die Temperatur des Rumpfs allein in etwa $^3/_4$° Abstand von derjenigen der übrigen Hautstellen, deren Kurven vielfach verschlungen sind, die höchste Stelle bewahrt. Die Einzelkurven IIb und c zeigen an den Extremitäten ähnliche Verhältnisse wie vorhin: Bauch und Wange haben eine sehr hohe, die letztere eine sehr schwankende Hauttemperatur, an Brust und Stirne zeigt sich deutliche Abstufung. Die gesamte Hauttemperatur, namentlich die von Kopf und Rumpf, geht mit der Rektumtemperatur im Stadium der Nahrungszufuhr parallel. Die Nahrungsentziehung übt auf die Hauttemperatur und ihren Verlauf keinen wesentlichen Einfluß aus.

Die Hauttemperaturen der Kurve II liegen etwa zwischen 33,5 und 36,0°; die Verhältnisse sind ähnlich denen in der vorigen Kurve, daneben bestehen einige Unterschiede besonders im Verhalten der Einzelkurven, die vielleicht durch individuelle Verschiedenheit in der Hautbeschaffenheit und ihrer Blutversorgung erklärt werden können. Eine plötzliche Abkühlung des Zimmers auf 18° führt einen steilen, in den Einzelkurven fast ganz parallelen Abstieg der Hauttemperatur unter deutlichem Frostgefühl herbei; bei der nächstfolgenden Messung in dem wieder erwärmten Zimmer kehrt auch die frühere Hauttemperatur zurück.

Wieder etwas andere Verhältnisse zeigt die Kurve III: die Hauttemperaturen sind bei fast der gleichen Zimmertemperatur anfangs etwas niedriger als in Kurve I und II, sie steigen aber dann auffallenderweise mit der Dauer der Nahrungsentziehung. Die anfänglich deutliche Abstufung der Durchschnittstemperaturen in der Reihenfolge: Rumpf, Kopf, obere und untere Extremitätenabschnitte verliert sich, die Einzeltemperaturen nähern sich einander.

Wir haben also eine gewisse Konstanz im Verhältnis der Einzelkurven zueinander und dadurch auch der Einzeltemperaturen, eine gewisse Konstanz auch in der absoluten Höhe der Hauttemperatur, bei derselben und bei verschiedenen Personen unter gleichen Versuchsbedingungen, da sich die Hauttemperaturen fast während der ganzen Dauer des Versuchs innerhalb derselben Grade (33,5—35,5) bewegen.

2. Der Einfluß der Außenbedingungen, namentlich der Lufttemperatur, auf die Hauttemperatur (s. Tab. I).

Tabelle I gibt eine Anzahl von Hauttemperaturmessungen an verschiedenen normalen Personen, die z. T. nur einmal, z. T. auch öfter an verschiedenen Tagen und bei verschiedener Außentemperatur vorgenommen worden sind. Diese Versuchsreihe sollte, nachdem eine gewisse Konstanz der Hauttemperatur bei Gleichbleiben der Außenbedingungen festgestellt war, zeigen, wie sich die Hauttemperatur beim einzelnen und bei verschiedenen Leuten im Krankensaale zu verschiedener Zeit verhalte, wo eine so sichere Kontrolle über Gleichbleiben der Temperatur, des Feuchtigkeitsgehaltes der umgebenden Luft, der Bewegung und Bedeckung der Versuchsperson nicht ausführbar war.

Obgleich die Zimmertemperatur hier etwas mehr schwankt als dort, zeigen die Einzelwerte doch nicht viel variablere Verhältnisse, wenigstens nicht bei Messungen an demselben Individuum. Faßt man diese Messungen in Kurven zusammen,[1]) so zeigt sich das aufs deutlichste: der Gang der Einzelkurven ist vielfach ein paralleler, mithin ist das Verhältnis der Temperaturen an den einzelnen Hautstellen ein relativ konstantes; aber die Distanzen der Einzelkurven sind größere, sie bewegen sich innerhalb 3 bis 4°, die der ersten Versuchsreihe innerhalb 2 bis 3° C. Die Schwankungen der Gesamtheit der Einzelkurven sind ansehnlichere. Am auffallendsten aber

1) Ihr Abdruck mußte Raummangels halber hier unterbleiben.

ist der große Wechsel und der meist sehr ausgesprochene Tiefstand der Hauttemperatur an den unteren Extremitäten, speziell am Fußrücken und am Unterschenkel.

Tabelle I.

Normale Hauttemperaturtabelle

(nach der Außentemperatur geordnet).

Name	Zimmertemperat.	Achseltemperat.	Stirne	Wange	Brust	Bauch	Oberarm	Vorderarm	Handrücken	Oberschenkel	Unterschenkel	Fußrücken	Durchschnitt[1]
Vo. 10./7.	19	37,5	35,3	35,0 / 34,9	34,8	35,4	35,0 / 35,0	34,9 / 34,2	34,5 / 34,5	34,7 / 34,0	33,5 / 33,7	33,0 / 32,3	34,5
Vo. 11./7.	19,5	37,3	34,7	33,0 / 33,0	34,5	34,0	34,2 / 34,2	32,7 / 32,8	33,0 / 32,5	32,5 / 33,1	32,7 / 33,0	31,1 / 32,5	33,5
Ke. 11./7.	20	36,1	35,0	35,2 / 34,0	34,6	36,0	34,4 / 33,7	34,2 / 33,9	33,9 / 33,7	33,9 / 33,6	33,6 / 32,4	29,3 / 29,6	33,9
Ma. I 31./7.	21	36,7	34,7	34,1 / 34,7	34,1	34,2	34,0 / 33,6	33,2 / 33,0	33,3 / 32,5	33,8 / 33,8	32,8 / 33,0	32,0 / 31,6	33,7
Ke. 17./7.	22,5	36,6	35,7	35,1 / 35,2	36,2	36,5	34,8 / 35,2	35,3 / 35,4	35,0 / 35,0	35,1 / 35,0	33,2 / 35,5	31,3 / 33,8	35,1
Ha. 10./7.	22,5	36,5	35,8	35,3 / 35,1	35,6	36,8	34,0 / 33,6	33,8 / 33,8	33,7 / 34,0	34,6 / 34,6	32,9 / 33,1	31,9 / 32,3	34,7
Ha. 17./7.	22,5	36,9	35,6	35,2 / 35,2	35,5	35,8	34,1 / 34,6	34,6 / 34,8	34,1 / 35,3	34,5 / 34,8	34,1 / 34,0	33,6 / 34,0	34,9
Vo. 15./7.	23	37,0	35,4	34,5 / 34,9	34,7	36,0	35,8 / 35,0	35,4 / 34,7	35,6 / 35,0	34,9 / 34,6	34,7 / 34,3	34,3 / 34,1	35,0
Ke. 10./7.	23	36,5	35,0	34,7 / 34,7	35,0	35,4	33,9 / 33,9	34,5 / 34,3	34,3 / 34,1	33,6 / 34,5	33,2 / 32,8	31,3 / 32,9	34,1
vorher schwüle Luft, jetzt durch Ausbruch eines Gewitters abgekühlt													
Ke. 15./7.	23	36,8	35,5	35,0 / 35,0	35,7	36,4	35,3 / 34,8	35,4 / 35,3	35,3 / 35,1	34,6 / 34,0	34,3 / 34,0	33,4 / 34,3	35,2
Ha. 15./7.	23	36,8	35,6	35,3 / 35,1	35,4	36,2	34,6 / 35,0	34,8 / 34,8	34,6 / 34,7	34,2 / 34,4	33,2 / 33,8	33,7 / 33,9	35,0
Ma. II 16./8.	23		35,2	35,6 / 35,5	36,1	36,7	35,2 / 35,4	34,6 / 34,0	35,0 / 34,0	34,0 / 34,7	34,6 / 34,9	33,8 / 34,8	35,1
Ga. 18./7.	24	37,0	35,3	36,1 / 36,0	35,9	36,3	35,9 / 35,5	34,8 / 35,2	33,8 / 33,6	34,5 / 34,9	34,4 / 34,7	34,8 / 34,4	35,3
Ha. 18./7.	24,5	37,4	35,3	35,3 / 35,5	35,1	35,7	35,4 / 35,4	35,4 / 35,3	34,6 / 34,3	35,0 / 34,5	34,2 / 34,1	34,7 / 34,9	35,1

1) Die zum Vergleich der Einzelresultate berechneten Durchschnittstemperaturen stellen das Mittel dar aus 4 Durchschnittszahlen, der der Kopftemperaturen, denen des Rumpfes, der oberen und unteren Extremitäten. Diese Art der Berechnung erschien am zweckmäßigsten, um nicht den 12 Messungen an den Extremitäten das Übergewicht über die 5 Messungen an Kopf und Rumpf zu geben, sondern ihre Maße in der Bewertung bei der Durchschnittstemperatur mindestens gleichzustellen.

Es zeigt sich also, daß bei Zunahme der Veränderlichkeit der äußeren Bedingungen auch die Hauttemperatur größere Schwankungen aufweist, und daß mit dem Sinken der Lufttemperatur diese noch mehr zunehmen. Besonders stark ist dies Verhalten an den peripheren Körperteilen ausgeprägt.

Ein Überblick über das Verhalten der Hauttemperatur an den einzelnen Körperstellen, speziell ihre Veränderlichkeit, läßt sich dadurch gewinnen, daß innerhalb der Tabelle I für jede einzelne Hautstelle die höchste und niedrigste Temperaturangabe gesucht und zwischen diesen die Differenz gebildet wird. Die kleinste Differenz findet sich an der Stirn mit 1,1 ° bei einem Unterschied der Außentemperaturen von fast 6 °. Diese relativ größte Konstanz der Hauttemperatur an der Stirn ist typisch, auffallend zugleich, weil die immer unbedeckte Stirnhaut allen Temperaturveränderungen schutzlos preisgegeben ist, im Gegensatz zu den bedeckt getragenen Körperstellen. Nicht die wechselnde Blutversorgung der Haut, wie sie beim einzelnen durch die Wärmeregulation, bei verschiedenen Personen aber auch durch lokale Hautverschiedenheit (z. B. Fettpolster) hervorgerufen werden kann, sondern das dahinterliegende Gehirn scheint hier als Wärmequelle der Haut zu dienen und deren Temperatur dadurch auf einem wenig variablen Wärmeniveau zu erhalten.

Die Haut der Wange dagegen weist eine relativ große Differenz von 3,1 ° auf: Fettpolster und Blutversorgung sind gerade an dieser Stelle außerordentlich verschieden. An zweiter Stelle kommt die Haut über dem Sternum mit 2,1 °, wieder eine Hautstelle ohne viel Fettpolster, direkt auf dem Knochen, hinter ihr reichlich mit Blut versorgte innere Organe. An dritter Stelle reiht sich nicht die Nabelgegend an, deren relativ großer Temperaturwechsel (2,8 °) wohl im wesentlichen von einer sehr veränderlichen, funktionell beeinflußten Blutversorgung der Unterleibsorgane abhängig ist, sondern der Oberarm mit 2,3 °, dann der Vorderarm mit 2,7 ° und der Handrücken mit 3,1 °. Vorher kommen noch der Oberschenkel mit maximaler Differenz von 2,6 °, der Unterschenkel mit 3,1 °, zum Schluß der Fußrücken mit 5,6 °. Man sieht, die Differenz nimmt peripherwärts zu,[1]) wohl infolge des Einflusses der Außentemperatur, der mit den ungünstiger werdenden Zirkulationsverhältnissen nach der Peripherie hin sich mehr und mehr geltend macht. Andererseits kommt bei den peripherstenKörperteilen, wie Hand- und Fußrücken, die kräftige Muskelunterlage, wie sie Oberarm und

1) Bei verschiedenen Menschen in sehr verschiedenem Grade.

Oberschenkel bieten, als erwärmendes Moment nicht in Betracht: Die Temperatur dieser direkt über den Knochen liegenden Hautstellen ist fast ganz allein von der Blutfülle der Hautgefäße abhängig.

Der Einfluß der Bekleidung bzw. Bedeckung auf die Hauttemperatur macht sich innerhalb der engen Grenzen der Außentemperatur (19 bis 24½ °) kaum geltend: von den unbedeckten Hautstellen zeigt die Wangenhaut die größten Temperaturunterschiede. Stirn- und Handrückentemperatur sind anderweitig beeinflußt, die letztere je nach der beruflichen Tätigkeit oft verschieden.

Der Einfluß der Außentemperatur wurde auf zweierlei Art bestimmt: einmal durch tabellarische, nach der Außentemperatur geordnete Zusammenstellung der vorhandenen Hauttemperaturmessungen, und zweitens durch Erwärmen[1]) bestimmter Versuchspersonen innerhalb unschädlicher und nicht zu unangenehm empfundener Temperaturgrenzen. Die Zusammenstellung in Tabelle II enthält die Mittelwerte von 44 Messungen, welche immer an fünf Hautstellen: Stirne, Brust, Bauch, Oberarm und Oberschenkel ausgeführt wurden.

Diese für jeden einzelnen Grad berechneten Durchschnittstemperaturen der fünf Hautstellen geben ein anschauliches Bild der Beziehung zwischen Haut- und Außentemperatur.

Tabelle II.

Außentemp. in °	Achselh.-temp.	Stirne	Brust	Bauch	Oberarm	Oberschenkel	Zahl der Messungen	Durchschnitt
17—18	36,7	34,5	34,1	34,7	33,6	33,7	6	**34,1**
18—19	36,8	34,5	34,4	34,8	33,6	33,4	10	**34,1**
19—20	36,8	34,5	34,3	34,9	33,5	33,1	10	**34,1**
20—21	36,7	34,9	34,3	35,3	33,5	33,4	5	**34,2**
21—22	36,8	35,0	35,1	34,6	34,5	34,1	9	**34,6**
22—23	36,8	35,3	35,3	35,5	34,8	34,5	16	**35,1**
23—24	37,0	35,3	35,5	36,1	35,1	34,7	7	**35,3**
24—25	37,2	35,3	35,5	36,0	35,6	34,8	2	**35,4**
25—26	—	—	keine Messung		—	—	—	—
26—27	37,0	35,9	35,9	36,4	35,4	34,7	5	**35,6**

1) Die Abkühlungsversuche führten zu keinem einheitlichen Ergebnis; sie sollen deshalb hier nicht weiter erörtert werden.

Ein Blick auf die Tabelle II zeigt, daß die Hauttemperatur mit der Außentemperatur steigt, allerdings nicht gleichmäßig. Bei 17—20° mißt die Haut durchschnittlich 34,1° — die gewöhnliche durchschnittliche Hauttemperatur beim gesunden Menschen —. Dann folgt bei 27° C. ein allmähliches Ansteigen bis 35,6, anfangs etwas rascher, später langsamer, wohl schon durch stärker werdende Schweißsekretion aufgehalten. Bei 10° Außentemperaturdifferenz finden wir also 35,6 — 34,1 = 1,5° Hauttemperaturdifferenz. Von einem konstanten Verhältnis zwischen Haut- und Außentemperatur läßt sich demnach nicht sprechen; eine geringe Abhängigkeit der ersteren von der letzteren schon innerhalb dieser Temperaturgrenzen ist nicht zu verkennen. Die Temperatur aller Hautstellen steigt mit wachsender Außentemperatur ziemlich gleichmäßig an. Die Achselhöhlentemperatur steigt langsam mit, nicht kontinuierlich, aber doch derart, daß im Mittel 37° einer Hauttemperatur von 35,1° entspricht, wie sie bei 23—24° Außentemperatur durchschnittlich gemessen wurde. Niedrigere Hauttemperaturgrade sind mit niedrigerer Achselhöhlentemperatur verknüpft, höhere nur mit 37,0 und mehr. Die Einzelresultate weichen z. T. etwas davon ab. Daß ein gewisser Zusammenhang zwischen Hauttemperatur und Achselhöhlentemperatur besteht, ist erwiesen.

Der andere Versuch, den Einfluß der Außentemperatur auf die Hauttemperatur zu studieren, bestand darin, daß die Versuchspersonen in ein Zimmer von 25° C und mittlerem Feuchtigkeitsgehalt der Luft gebracht wurden, dessen Temperatur (mittels eines regulierbaren Gasofens) langsam auf 35° gebracht wurde. Innerhalb dieser Grade mußte zugleich auf die Schweißsekretion Rücksicht genommen werden, deren nachweisbarer Beginn vielleicht durch bestimmte Haut- und Zimmertemperaturgrade fixiert werden konnte. Der erste Schweiß zeigte sich gewöhnlich in der Sternalgrube (besonders bei behaarter Brust) und in beiden Achselhöhlen, erst später auf der übrigen Brust, der Stirne, der Hohlhand, dem Bauch usw. Die Durchschnittstemperaturen der Haut bei Beginn der sichtbaren Schweißbildung lagen zwischen 34,6 und 36,6° bei Zimmertemperatur von 30—34°. Irgendwelche Regelmäßigkeit ließ sich aber nicht nachweisen, schon deshalb nicht, weil der Moment des Schweißausbruches nicht sicher fixiert werden kann. Die verschiedensten äußeren Umstände, noch mehr aber individuelle Differenzen, welche die Wärmeregulation beeinflussen, wie Ernährungszustand, Fettreichtum etc., tragen wohl dazu bei, daß der Temperaturpunkt des Schweißausbruches fast in jedem Fall wieder

anders gefunden wird. Lokale Verschiedenheiten der Haut lassen einen gleichzeitigen, über den ganzen Körper verbreiteten Schweißausbruch nicht zustande kommen, wenn nicht sehr rasch erwärmt wird: Es schwitzt daher eine Stelle, z. B. die Sternalgrube, während sich der übrige Körper noch ganz trocken anfühlt. Wenn die Haut deutlich schwitzen soll, so scheint eine Außentemperatur von mindestens 30° notwendig zu sein. Von diesem Temperaturgrad an steigt die Hauttemperatur kaum mehr, sondern hält sich annähernd auf demselben Niveau unter Zunahme der Schweißsekretion, wie das eine fortlaufende Messung (Tab. III), bei einer von 25 bis 34° allmählich ansteigenden Zimmertemperatur veranschaulichen kann. Der Verlauf der einzelnen Hauttemperaturen ist dabei ein fast paralleler, die Verhältnisse der Einzeltemperaturen sind demnach konstante.[1])

Tabelle III.

Zeit der Messung	Achselhöhle	Zimmertemp. in °	Stirne	Sternum	Pector. maior	Bauch	Oberarm (nur linksseitig)	Vorderarm (nur linksseitig)	Handrücken (nur linksseitig)	Oberschenkel (nur linksseitig)	Unterschenkel (nur linksseitig)	Fußrücken (nur linksseitig)	Durchschnittstemperatur
9. XII.													
11 h a. m.	37,2	25	35,5	34,0	34.2	33,5	34,3	33,8	34,3	33,5	34,3	—	**34,4**
11^{1} „ „	„	26	36,0	35,1	34,6	34,2	35,0	33,9	34,9	33,5	34,2	—	**34,8**
11^{40} „ „	„	27	36,1	35,3	35,0	34,3	35,1	34,6	35,4	34,3	33,6	—	**35,0**
12 „ „	„	28	36,5	35,6	35,3	34,6	35,3	35,2	35,2	34,5	33,6	—	**35,3**
			Mittagessen: 1 Stunde Pause.										
1 „ p. m.	37,3	29	36,1	34,8	34,5	34,9	35,0	34,2	34.0	33,6	34,6	—	**34,8**
1^{25} „ „	„	30	36,4	35,4	35,2	35.2	34,9	34,5	35,3	34,6	34,8	—	**35,3**
1^{30} „ „	„	31	36,4	35,8	35,9	35,8	35,7	35,3	35,4	34,9	34,0	—	**35,5**
			Haut etwas klebrig. Beginn der Schweißbildung.										
2^{10} „ „	„	32	35,9	35,7	35,3	35,4	35,8	35.8	35,9	35,2	34,4	—	**35,5**
2^{30} „ „	„	33	36,5	35,7	35,7	35,4	35,9	35,9	35,8	35,0	34,5	—	**35,7**
2^{50} „ „	„	34	36,4	35,8	35,8	35,5	36,0	36,0	36,0	35,2	34,2	—	**35,7**
		bleibt											
3^{10} „ „	„	34	36,3	35,6	35.8	35,3	36,2	36,1	36,2	35,0	34,0	—	**35,6**

Durch diese Versuche ist im ganzen eine entschiedene Abhängigkeit der Hauttemperatur von der Außentemperatur nachzuweisen, sie steigt und fällt mit ihr. Wenn man also von einer

1) Interessant an dieser Tabelle ist außerdem, daß, während über die Zeit des Mittagessens, wo sich die Versuchsperson in einem etwas kühleren Zimmer befand, die ganze Hauttemperatur gefallen war, allein die Temperatur der Bauchhaut angestiegen war, wohl die Folge der durch die Verdauung bedingten Hyperämie der Bauchorgane.

Konstanz der Hauttemperatur sprechen will, so liegt dieselbe weniger in der absoluten Höhe, als im Verhältnis derselben zur Außentemperatur. Bei den Temperaturgraden, bei welchen der Körper sichtbar zu schwitzen beginnt, steigt die Hauttemperatur weniger steil an als bei mittlerer Zimmertemperatur; schließlich bleibt sie fast konstant, je nachdem Gelegenheit zur Verdunstung des Schweißes vorhanden ist.

Es ist interessant, hier darauf hinzuweisen, in welch innigem Zusammenhange dies Verhalten der Hauttemperatur mit den Veränderungen der Wasserdampfabgabe der Haut steht. Aus den Untersuchungen von Schierbeck, v. Willebrand, Schwenkenbecher[1]) ist zu entnehmen, daß bei mittlerer Temperatur die Wasserabgabe fast parallel der Umgebungstemperatur ansteigt. Es übernimmt also die zunehmende Wasserbildung einen von Grad zu Grad wachsenden Anteil an der Wärmeabgabe des Organismus. Infolgedessen wird auch der Zuwachs der Hauttemperatur mit jedem höheren Grade der Lufttemperatur etwas kleiner, bis mit dem Eintritt der Insuffizienz der Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung ein plötzlicher Anstieg der Schweißsekretion eintritt, der sog. „Schweißausbruch".

In den Wärmegraden dagegen, wo der nackte Körper zu frösteln beginnt, fällt die Hauttemperatur schneller und nicht mehr so gleichmäßig an den verschiedenen Körperstellen. Die oben angegebenen Verhältnisse werden unregelmäßiger.

Ein weiterer kleiner Versuch an 3 Personen, bestimmt, den Einfluß der Körperruhe und Bewegung auf die Hauttemperatur zu untersuchen, muß hier noch Erwähnung finden. Der Einfluß, den einstündige Bettruhe auf die Hauttemperatur von Leuten ausübt, die den Tag über außer Bett waren, läßt sich nach Tab. IV. auf welcher die Messungen vor und nach der Ruhe aufgezeichnet sind, dahin definieren, daß eine allgemeine Steigerung der Hauttemperatur stattfindet, durchschnittlich um 4 bis 5 Zehntelgrade, und zwar betrifft diese Zunahme die ganze Hautoberfläche, zentrale wie periphere Partien der Körperoberfläche, bald diese, bald jene mehr. Es ist wohl wahrscheinlich, daß sich die Versuchspersonen bei Bettruhe in größerer Umgebungswärme befunden haben als in ihrer Kleidung. Die Prüfung weiterer Einflüsse auf die Hauttemperatur wurde nicht unternommen, einesteils weil sie, wie die Kleidung,

1) Das Nähere siehe bei Schwenkenbecher, Arch. f. klin. Med. Bd. 79 S. 29.

die verschiedenen Hautapplikationen etc., schon Gegenstand größerer Untersuchungen in hygienischen und physiologischen Laboratorien gewesen waren (Rubner[1]), Keller[2]) etc.), andererseits durch zu ausgedehnte Versuchsanordnung den Rahmen dieser Arbeit überschritten hätten.

Tabelle IV.

Zeit der Messung	Zimmertemp. in °	Achselhöhle	Stirne	Wange	Brust	Bauch	Oberarm	Unterarm	Handrücken	Oberschenkel	Unterschenkel	Fußrücken	Durchschnitt
Eh.													
4 h p.	23		35,4	35,3	35,8	35,7	35,6	35,4	35,2	35,0	35,2	34,9	35,4
		37,2		35,3			35,8	35,6	35,2	34,7	35,1	34,9	
5 h p. (nach 1 Stde. Bettruhe)	22¼		35,3	35,5	34,7	36,1	35,5	35,9	35,7	35,9	36,1	35,8	35,6
				35,5			35,7	35,8	35,8	36,0	35,6	35,8	
Fr.													
4¹⁵ h p.	22		35,2	35,6	35,1	34,8	34,7	34,9	35,3	34,7	34,6	33,6	34,9
		37,0		35,9			links Verband		34,5	33,8	34,3	34,5	
5¹⁵ h p. (nach 1 Stde. Bettruhe).	22		35,3	35,7	35,6	35,4	35,2	35,4	35,7	34,9	35,4	35,5	35,4
				36,1			—	—	34,9	34,7	35,4	35,7	
Ba.													
4³⁰ h p.	22		34,9	35,9	35,1	33,0	34,3	34,7	34,7	33,9	33,7	33,2	34,4
		36,6		35,2			34,7	34,7	34,3	34,2	33,9	34,0	
5⁴⁰ h p. (nach 1 Stde. Bettruhe)	22		35,8	36,2	35,1	35,0	34,4	34,6	34,8	34,4	34,6	34,8	35,1
				36,4			34,7	34,8	35,2	34,5	34,3	34,9	

Während die bisherige Beschreibung der experimentell gefundenen Werte für die Hauttemperatur mehr dem Verhältnis der Einzeltemperaturen an verschiedenen Hautstellen zueinander mit Berücksichtigung der Außentemperatur gegolten hat, muß jetzt noch

3. die absolute Höhe der Hauttemperatur

zur Sprache kommen. In der Tabelle V[3]) sehen wir mit abnehmender Lufttemperatur einen ganz allmählichen Abfall der Hauttemperatur, sowohl ihrer einzelnen Teile, als auch der Gesamtdurchschnitte; es besteht also nur eine relative Konstanz der Haut-

1) Rubner, l. c.

2) Keller, C., Untersuchung über die Beeinflussung der Hauttemperatur durch äußere Hautreize. Inaug.-Diss. Würzburg 1887/88.

3) Tabelle V gibt Durchschnittszahlen. Sie sind aus den bisher besprochenen Messungen berechnet und in einzelne Kategorien nach der Höhe der Außentemperatur eingeteilt. Die Durchschnittswerte für jede einzelne Hautstelle, sowie die in Betracht kommende maximale und minimale Temperatur und deren Differenz haben wir aufgezeichnet, um zugleich die Variabilität der einzelnen Hauttemperaturen in Beziehung zu ihrer jeweiligen Höhe zu demonstrieren.

Tabelle V.

	5 Messungen an 5 verschiedenen Personen b. durchschnittl. Achselh.-Temp.: 37,1 „ Rektum „ 37,2 b. 25—24°: Gesamtdurchschnitt: 35,05				8 Messungen an 7 verschiedenen Personen b. durchschn. Achselh.-Temp.: 36,9 „ Rektum „ 36,9 b. 24—23°: Gesamtdurchschnitt: 35,05				31 Messungen an 12 verschiedenen Personen b. durchschn. Achselh.-Temp.: 36,8 „ Rektum „ 37,2 b. 23—22°: Gesamtdurchschnitt: 34,8			
Hautstelle	Maxim.-Temp.	Minim.-Temp.	Differenz	Durchschnitt	Maximumtemp.	Minimumtemp.	Differenz	Durchschnitt	Maxim.-Temp.	Minim.-Temp.	Differenz	Durchschnitt
Stirne	35,3	34,8	0,5	**35,1**	35,6	34,7	0,9	**35,3**	35,8	33,8	2,0	**34,9**
rechte Wange	36,1	34,8	1,3	35,5 } **35,6**	36,1	33,6	2,5	35,1 } **35,2**	36,2	33,6	2,6	35,1 } **35,1**
linke Wange	36,0	34,8	1,2	35,6 }	36,0	34,7	1,3	35,2 }	36,4	33,7	2,7	35,1 }
Brust	35,9	34,4	1,5	**35,2**	36,1	34,7	1,4	**35,5**	36,2	33,8	2,4	**35,1**
Bauch	36,3	35,2	1,1	**35,8**	36,7	35,4	1,3	**36,1**	36,8	33,0	3,8	**35,5**
r. Oberarm	35,9	34,2	1,7	35,3 } **35,2**	35,9	33,9	2,0	35,1 } **35,0**	35,8	33,4	2,4	34,6 } **34,6**
l. Oberarm	35,5	34,1	1,4	35,1 }	35,8	33,9	1,9	34,9 }	35,8	32,9	2,9	34,5 }
r. Vorderarm	35,4	33,7	1,7	34,9 } **35,0**	35,4	34,5	0,9	35,0 } **34,9**	35,9	33,4	2,5	34,5 } **34,5**
l. Vorderarm	35,5	33,7	1,8	35,0 }	35,6	34,0	1,6	34,8 }	35,8	32,9	2,9	34,4 }
r. Handrücken	35,1	33,8	1,3	34,6 } **34,6**	35,6	33,8	1,8	34,8 } **34,7**	35,8	32,8	3,0	34,5 } **34,5**
l. Handrücken	35,3	33,6	1,7	34,6 }	35,2	33,6	1,6	34,6 }	35,8	32,8	3,0	34,5 }
r. Oberschenkel	35,4	34,0	1,4	34,7 } **34,7**	35,1	33,6	1,5	34,5 } **34,5**	35,9	33,4	2,5	34,4 } **34,4**
l. Oberschenkel	34,9	33,7	1,2	34,6 }	34,9	34,0	0,9	34,5 }	36,0	32,8	3,2	34,4 }
r. Unterschenkel	35,2	32,7	2,5	34,3 } **34,2**	35,2	33,2	2,0	34,3 } **34,3**	36,1	32,6	3,5	34,1 } **34,2**
l. Unterschenkel	34,8	32,2	2,6	34,1 }	35,1	32,8	2,3	34,3 }	35,6	32,4	3,2	34,2 }
r. Fußrücken	35,3	33,6	1,7	34,6 } **34,5**	35,2	31,5	3,9	33,9 } **34,1**	35,8	31,3	4,5	34,0 } **34,2**
l. Fußrücken	35,2	32,9	2,3	34,4 }	35,0	32,9	2,1	34,3 }	35,8	32,3	3,5	34,3 }

	18 Messungen an 7 verschiedenen Personen b. durchschnittl. Achselh.-Temp.: 36,7 „ Rektum „ 37,2 b. 22–21°: Gesamtdurchschnitt: **34,6**				12 Messungen an 5 verschiedenen Personen b. durchschn. Achselh.-Temp.: 36,4 „ Rektum „ 37,0 b. 21–20°: Gesamtdurchschnitt: **34,4**				3 Messungen an 2 verschiedenen Personen b. durchschn. Achselh.-Temp.: 37,0 b. 20—19°: Gesamtdurchschnitt: **34,0**			
Hautstelle	Maxim.-Temp.	Minim.-Temp.	Differenz	Durchschnitt	Maximumtemp.	Minimumtemp.	Differenz	Durchschnitt	Maxim.-Temp.	Minim.-Temp.	Differenz	Durchschnitt
Stirne	35,8	33,2	2,6	**34,7**	35,2	33,8	1,4	**34,6**	35.3	34,7	0,6	**35,0**
rechte Wange	36,2	33,2	3,0	35,0 } **35,0**	35,5	33,8	1,7	34,7 } **34,6**	35,2	33,0	2,2	34,4 } **34,2**
linke Wange	36,4	33,1	3.3	35,0 }	35,6	33,8	1,8	34,5 }	34,9	33,0	1,9	34,0 }
Brust	35,8	33,8	2,0	**34,7**	35,3	33,8	1,5	**34,5**	34,8	34,5	0,3	**34,6**
Bauch	35,6	33,0	2,6	**35,0**	36,0	34,2	1,8	**35,3**	36,0	34,0	2,0	**35,1**
r. Oberarm	35,8	33,4	2,4	34,4 } **34,3**	34,7	33,1	1,6	34,2 } **34,1**	35,0	34,2	0,8	34,5 } **34,4**
l. Oberarm	35,2	32,9	2,3	34,2 }	34,4	33,0	1,4	34,0 }	35,0	33,7	1,3	34,3 }
r. Vorderarm	35,4	33,2	2,2	34,3 } **34,2**	34,4	32,2	2,2	33,9 } **33,9**	34,9	32,7	2,2	33,9 } **33,8**
l. Vorderarm	34,8	32,9	1,9	34,0 }	34,8	31,7	3,1	33,9 }	34,2	32,8	1,4	33,6 }
r. Handrücken	35,7	32,9	2,8	34,3 } **34,3**	34,7	33,2	1,5	34,1 } **34,1**	34,5	33,0	1,5	33,8 } **33,7**
l. Handrücken	35.2	32,5	2,7	34,2 }	34,8	32,5	2,3	34,1 }	34,5	32,5	2,0	33,6 }
r. Oberschenkel	36,2	33,2	3,0	34,4 } **34,4**	34,9	33,3	1,6	34,3 } **34,3**	34,7	32,5	2,2	33,7 } **33,7**
l. Oberschenkel	36,2	32,8	3,4	34,3 }	35,0	33,1	1,9	34,2 }	34,0	33,1	0,9	33,6 }
r. Unterschenkel	35,4	32,6	2,8	34,2 } **34,2**	35,0	32,8	2,2	34,3 } **34,2**	33,6	32,7	0,9	33,3 } **33,2**
l. Unterschenkel	35,4	32,4	3,0	34,1 }	35,1	32,4	2,7	34,0 }	33,7	32,4	1,3	33,0 }
r. Fußrücken	35,5	32,0	3,5	34,2 } **34,2**	35,2	29,3	5,9	33,8 } **33,9**	33,0	29,3	3,7	31,1 } **31,3**
l. Fußrüken	35,7	31,6	4,1	34,2 }	35,2	29,6	5,6	33,9 }	32,5	29,6	2,9	31,5 }

temperatur. Sinkt die Außentemperatur immer tiefer herab, so werden die Differenzen der Hauttemperatur von Grad zu Grad immer größer. Am stärksten tritt dies hervor an der Oberfläche der peripheren Körperteile. Es werden also unsere früheren Angaben bestätigt.

Die absolute Höhe unserer Zahlen, wie sie die Tabelle bringt, entspricht den Kunkel'schen Resultaten, welche sämtlich bei 20° gewonnen, zwischen 32,5 und 34,4° C liegen. Die meisten unserer Temperaturwerte sind höher infolge des Einflusses einer höheren Außentemperatur.

Die Kunkel'sche Konstanz, sein „Temperaturoptimum", scheint individuell etwas verschieden zu sein, aber nur innerhalb einiger Zehntelgrade zu schwanken. Abgesehen von einigen örtlich bedingten Verschiedenheiten der Hauttemperatur, die aus anatomisch-physiologischen Gründen leicht erklärt werden können, ist sie von der Außentemperatur abhängig und liegt dementsprechend bei unseren Messungen, die meist bei 20 bis 25° vorgenommen wurden, zwischen 34 und 35,5°.

Herr Privatdozent Dr. Schwenkenbecher hat mich bei Ausführung der Arbeit freundlichst unterstützt.

Erklärung zu Kurve I—III auf Tafel IV.

Die der Arbeit beigefügte Tafel enthält 9 Einzelkurven, von denen je 3 untereinanderstehende ein Ganzes bilden durch in ein und denselben Versuch gewonnen sind.

Die Kurven

Ia, IIa, IIIa geben ein Übersichtsbild der ganzen Hauttemperatur.

Ib, IIb, IIIb enthalten die Angaben der Hauttemperatur an verschiedenen Stellen des Rumpfes, während

Ic, IIc, IIIc die Hauttemperatur an den Extremitäten wiedergeben.

Die Kurven Ib—IIIc sind also nur eine detaillierte Ausführung der Kurven Ia—IIIa.

XV.

Aus der medizinischen Klinik in Kiel.

Die Typhusbewegung auf der medizinischen Klinik in Kiel von 1885—1902 nebst Bemerkungen über die Abkühlung durch Wasserkissen.

Von

Dr. Wilhelm Pfeiffer,
ehemaligem Assistenten der Klinik.

(Mit 2 Kurven.)

Die vorliegende Arbeit schließt sich eng an eine 1886 erschienene Arbeit Goth's (1) an, welche die Typhusbewegung auf der medizinischen Klinik in Kiel für die Jahre 1871—1885 zum Gegenstand hat.

In der Zeit vom 1. Oktober 1885 bis 1. April 1902 wurden 513 unzweifelhafte Typhusfälle beobachtet, wozu sich noch 18 Fälle gesellen, bei denen die Diagnose Typhus fraglich blieb, bei denen wahrscheinlich Phthisis incipiens oder fieberhafte Darmkatarrhe anderer Entstehung vorlagen oder bei denen die Ursache des Fiebers überhaupt nicht aufzufinden war. Hier sollen nur die 513 unzweifelhaften Fälle Berücksichtigung finden. Drei von ihnen wurden wegen eines Rezidivs aufgenommen und können wegen der sehr lückenhaften Anamnese und der ungenauen Angabe über die erste Erkrankung nicht vollständig mit verwertet werden.

Zu- und Abgang.

Von den 513 Fällen, 343 männlichen und 170 weiblichen Geschlechts, blieben 507 bis zur Heilung bzw. zum Tode in klinischer Behandlung, 6 wurden gebessert bzw. ungeheilt entlassen.

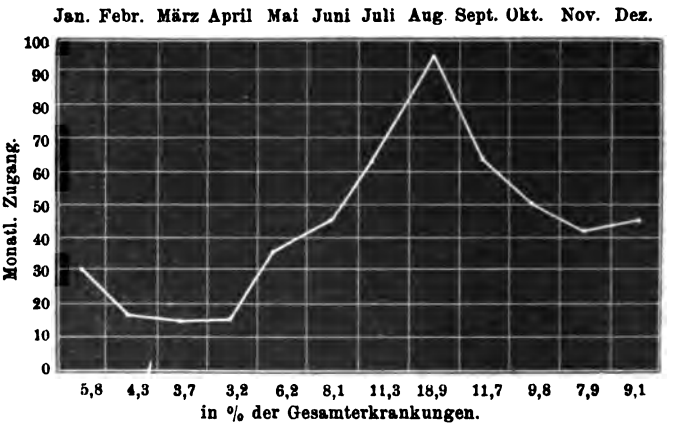
Der Zugang in den einzelnen Jahren und Monaten ist wohl am besten aus folgenden Tabellen und Kurven ersichtlich, wobei keine Trennung von männlichen und weiblichen Kranken gemacht wurde, da die Kurven für beide sich annähernd decken.

Tabelle I.

Jährlicher Zugang

1885 v. 1. X. an	1886	1887	1888	1889	1890	1891	1892	1893	1894	1895	1896	1897	1898	1899	1900	1901	1902 bis 1. IV.
13	47	34	34	87	49	38	60	15	15	17	9	9	12	10	23	37	1

Kurve 1.



Die Kurve, welche die Belastung der einzelnen Monate zeigt. hat fast dasselbe ergeben, was in Bochendahl's (2) Generalbericht für Schleswig-Holstein für das Jahr 1882 über den Typhus in der Provinz gesagt ist, „daß im August, seltener bereits im Juli eine Epidemie anhebt, welche anfangs zunehmend im Dezember meist schon absinkt, oft aber noch mit hohen Ziffern bis in den Januar des folgenden Jahres fortdauert, um sodann im Frühjahr zu erlöschen". Auch hier weist die zweite Hälfte des Jahres 69 % aller Erkrankungen auf. Allein die 5 Monate Juli bis November haben 60 %.

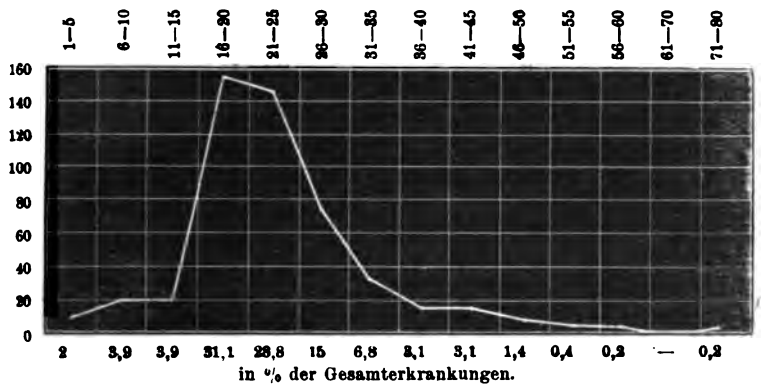
Das Alter der Patienten ist aus Kurve 2 ersichtlich.

Am stärksten belastet ist die zweite Hälfte des zweiten und die erste des dritten Dezenniums. 15—35 Jahre waren 81,5 % aller Erkrankten. Bei 2 Fällen konnte das Alter nicht festgestellt werden.

Was die Beschäftigung der Kranken angeht, so war die überwiegende Mehrzahl der männlichen Arbeiter und Handwerker, der weiblichen Dienstboten. Die weitaus meisten Patienten stammten

aus Kiel (ca. 70 %), doch kam auch ein nicht unbedeutender Bruchteil aus den umliegenden Ortschaften und näher gelegenen Städten. Direkt von Bord der Schiffe kamen 28 Männer (8 % der Männer).

Kurve 2.



in % der Gesamterkrankungen.

Bei 482 Kranken ließ sich der Krankheitstag beim Eintritt ins Krankenhaus genauer bestimmen. Es traten ein in der

1.	Krankheitswoche		208,
2.	„		208,
3.	„		48,
4.	„		16,
5. u. 6.	„	je	1.

Ein späterer Eintritt zuungunsten eines der beiden Geschlechter, wie er in vielen anderen Statistiken erwähnt wird, konnte nicht gefunden werden.

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der 475 als geheilt entlassenen Fälle betrug 41 Tage und zwar wurden

bis zu	10	Tagen	behandelt	3,
„ „	20	„	„	37,
„ „	30	„	„	121,
„ „	40	„	„	104,
„ „	50	„	„	93,
„ „	60	„	„	57,
länger als	60	„	„	60,

die kürzeste Behandlungsdauer betrug 8, die längste 236 Tage. Die lange Aufenthaltsdauer bei vielen Kranken wird dadurch erklärt, daß es an der hiesigen Klinik üblich ist, die Rekonvaleszenz nach Infektionskrankheiten oft ganz gegen den Willen der Kranken möglichst lange zu überwachen.

Von den 482 Kranken, bei denen sich der Krankheitstag beim Eintritt genauer bestimmen ließ, wurden entlassen in der

2.	Krankheitswoche	6 (5),
3.	„	16 (6),
4.	„	42 (8),
5.	„	73 (1),
6.	„	86 (1),
7.	„	65 (1),
8.	„	51,
9.	„	54 (1),
10.	„	29,
	später	60 (1).

Die in Klammern beigefügten Zahlen zeigen an, wie viele von den Fällen mit Tod abgingen. Auch hier halten sich die Prozentzahlen zwischen männlichen und weiblichen Kranken so ziemlich das Gleichgewicht. Es wurden entlassen als geheilt 475 Kranke = 92,5 %, gebessert 4 = 0,8 % (3 davon vor vollendeter Heilung aber fieberfrei, 1 mit Nephritis), ungeheilt 3 = 0,6 % (1 entfernte sich heimlich noch fieberhaft, 1 hatte Cystitis und Pyelitis gonorrhoica und 1 wurde mit Senkungsabszeß zur chirurgischen Klinik verlegt). Gestorben sind 32 = 6,2 %. Von den 32 Todesfällen betrafen 24 Männer (6,9 % der Männer) und 8 Weiber (4,7 % der Weiber). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug 15,7 Tage und zwar die kürzeste 3, die längste 90. Es wurden behandelt bis zu 10 Tagen 14, 20 Tagen 14, 30 Tagen 2, 60 Tagen 1, länger als 60 Tage 1. Der Krankheitstag ließ sich bei 25 genau feststellen, danach erfolgte die Aufnahme in der 1. Woche bei 9, 2. bei 13, 3. bei 2, 5. bei 1. Das Alter ließ sich bei 30 Kranken feststellen, es standen danach

				in % der betr. Altersklasse
im	Alter	von	1— 5 1	10
„	„	„	16—20 5	3
„	„	„	21—25 7	4,8
„	„	„	26—30 4	5,2
„	„	„	31—35 4	11,4
„	„	„	36—40 2	12,5
„	„	„	41—45 3	18,7
„	„	„	46—50 3	42,8
„	„	„	72 1	100

Der Tod erfolgte in der 2. Woche bei 5, 3. bei 7, 4. bei 8, 5. bei 1, 6. bei 1, später bei 3.

Die Todesursache war Schwere der Infektion in 12 Fällen = 37,5 % der Todesfälle überhaupt. Der Tod wurde in 4 der 12 Fälle begünstigt durch schwere Blutungen aus der Nase (1) bzw. Pneumonie (2) bzw. Diphtherie (1). Perforationsperitonitis war in 7 Fällen Todesursache = 21,9 %, Darmblutung in 3 = 9,4 %, Pneumonie in 2 = 6,2 %, ferner Erysipelas faciei, Diphtherie, septische Erkrankung, multiple Eiterungen, Meningitis, Peritonitis, Delirium tremens und Herzschwäche (Potatorium) in je 1 Fall.

Anamnestisches.

Sichere Angaben über frühere Erkrankungen an Typhus wurden 11 mal (2,1 %) gemacht und zwar von 9 Männern (2,6 % der Männer) und 2 Weibern (1,1 % der Weiber). Es wurden hier alle unbestimmten Angaben, wie Nervenfieber, gastrisches Fieber außer acht gelassen. Notizen über die früheren Erkrankungen waren in keinem Falle zu erhalten. Die Zeit zwischen der ersten und zweiten Erkrankung betrug $^3/_4$—15 Jahre. Angaben über Dauer und Schwere der ersten Erkrankung finden sich nur 3 mal; 2 mal verlief die zweite Erkrankung gerade so schwer wie die erste, 1 mal verlief die erste schwer, die zweite leicht. Nur einer der 11 Patienten starb in einem Rezidiv seiner zweiten Erkrankung. Die zweite Erkrankung verlief leicht in 6, mittelschwer in 1, sehr schwer in 4 Fällen.

Hausinfektionen kamen nur 3 mal (0,58 %) vor und betrafen 2 mal Kranke, die wegen anderweitiger Leiden die Klinik aufgesucht hatten, und 1 mal eine Wärterin. Einer dieser Kranken war ein Potator mit Demenz, bei dem durch sein ganzes Verhalten auf der Abteilung eine Infektion nicht zu verhindern war.

Angaben, mit Typhuskranken in Berührung gekommen zu sein oder mit Typhuskranken in demselben Hause zusammen gewohnt zu haben, fanden sich in 73 Fällen = 14,2 %.

Arbeiten mit Typhuskulturen riefen 3 mal Typhus hervor, betrafen stets Mediziner, von denen 2 starben.

Eine Milchinfektion konnte im Jahre 1892 beobachtet werden. Der Ausgangsfall betraf den Knecht eines Milchhändlers, der zuerst zu Hause gepflegt wurde. Die Pflegerin erkrankte im August gleichfalls an Typhus. Bald darauf folgten ihre beiden Schwestern und im August und September kamen dann noch 8 Fälle zur Beobachtung, die alle ihre Milch von dem oben erwähnten

Milchhändler bezogen. Insgesamt wurden damals in Kiel 96 Typhusfälle beobachtet, die sich alle auf die gleiche Infektionsquelle zurückführen ließen. Die Epidemie, die im wesentlichen auf einige Straßen beschränkt war, in denen die meisten Familien ihre Milch von demselben Lieferanten bezogen, spielte sich in 7 Wochen ab. Der Höhepunkt mit 62 Erkrankungen in 8 Tagen fiel in die Zeit vom 28. August bis 3. September. Im ganzen kamen damals 162 Erkrankungen vor, von denen 96 (12 dieser Patienten waren in der Klinik) mit großer Wahrscheinlichkeit auf den Genuß mit infizierter Milch zurückgeführt werden konnten. Da die Nachforschungen erst nachträglich angestellt sind, mag die Zahl der Fälle viel größer gewesen sein. Im Brunnen des Milchlieferanten, in dessen Familie mehrere Erkrankungen an Typhus vorgekommen waren, wurden mit Sicherheit Typhusbazillen durch Reinkultur nachgewiesen.[1])

Die Inkubationsdauer betrug bei den durch Infektion im Laboratorium beobachteten Fällen im Durchschnitt 12 Tage.

Allgemeiner Krankheitsverlauf.

Ein plötzlicher Krankheitsanfang ward von 331 Patienten = 65 % angegeben, während die übrigen 180 = 35 % einen mehr allmählichen Beginn der Krankheit angaben. Bei 2 war der Krankheitsbeginn nicht angegeben.

Allgemeine Klagen wie schweres Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Frost und Hitze finden sich bei 443 Fällen = 86 %. Schüttelfrost ist 47mal verzeichnet (9,2 %), Erbrechen zu Beginn der Krankheit 71mal (13,8 %), diffuse Kopfschmerzen, seltener nur auf Stirn oder Hinterkopf lokalisiert, wurden von 350 Kranken (68,2 %) angegeben, Nackenschmerzen von 38 (7,4 %), Nackensteifheit von 2 (0,4 %). Sie war bei einem dieser Fälle so ausgesprochen, daß zuerst an eine Meningitis gedacht wurde. Kreuz-, Rücken- und Brustschmerzen ohne Lokalbefund wurden von 28, 26 und 22 Kranken geklagt.

Die Fieberdauer ließ sich in 479 Fällen feststellen. Sie betrug

1 Woche bei 9 Kranken = 1,9 %,
2 Wochen „ 80 „ = 16,7 „

1) Diese Angaben verdanke ich der Güte des Herrn Medizinalrat Dr. Bockendahl in Kiel.

3	Wochen	bei	137	Kranken	= 28,6 %
4	„	„	119	„	= 24,8 „
5	„	„	74	„	= 15,4 „
6	„	„	36	„	= 7,5 „
7	„	„	21	„	= 4,4 „
mehr als 7	„	„	3	„	= 0,6 „

Die kürzeste beobachtete Dauer war 4, die längste 93 Tage. Nur in einem Falle fand sich ein kritischer Temperaturabfall.

Um ein Urteil von der Schwere der Fälle zu bekommen, sind im folgenden die durchschnittlichen Temperaturhöhen auf der Höhe der Krankheit — die abendlichen Exazerbationen während der Kontinua gemessen — zusammengestellt. Bei 442 Fällen war dies möglich.

Über	41°	betrug	das	Fieber	bei	keinem,
„	40,6°	„	„	„	„	16 = 3,8 %,
„	40°	„	„	„	„	109 = 25,8 „
unter	40°	„	„	„	„	297 = 70,4 „

In den ersten Tagen der Krankheit hatten 96 Patienten noch gearbeitet. Man konnte in diesen Fällen häufig, doch durchaus nicht immer, einen schwereren Verlauf feststellen. Besonders schwere, lang fieberhafte Fälle befanden sich unter den von Bord der Schiffe gebrachten Kranken. Typhus ambulatorius wurde 3mal konstatiert.

Roseola.

Sie war vorhanden bei 366 Fällen (71 %), fraglich bei 18 (3,5 %) und fehlte bei 129 (25 %). Unter den 366 Fällen, die sichere Roseola aufwiesen, befanden sich 351, wo sich der Krankheitsanfang genau feststellen ließ und zwar bestand bei 74 die Roseola schon bei der Aufnahme, bei 102 gesellten sich zu den schon bei der Aufnahme vorhandenen Roseolen im Krankenhaus neue hinzu und bei 175 wurde das Aufschießen der Roseolen nur hier beobachtet. Nur diese letzteren lassen eine genauere Besprechung zu. Es traten die ersten Roseolen auf

in der	1.	Woche	32	mal	= 18,3 %,
„ „	2.	„	123	„	= 70,3 „
„ „	3.	„	16	„	= 9,1 „
„ „	4.	„	3	„	= 1,7 „
„ „	5.	„	1	„	= 0,5 „

Bei der Mehrzahl dieser Fälle (135) trat die Roseola nur im Verlaufe einer Woche auf, bei 26 erstreckte sie sich auf 2 Wochen, bei 9 auf 3, bei 5 auf 4 und mehr Wochen. Einmal wurde am 34. Tag unter erneuter Milzschwellung eine reichliche Roseola beobachtet, ohne daß es zu einem Rezidiv oder Nachschub gekommen wäre. Die Roseolen traten nur 15 mal in der fieberfreien Zeit auf.

Milztumor.

Über das zweite Kardinalsymptom, den Milztumor, finde ich Angaben in 512 Fällen. Eine Vergrößerung der Milz war in 495 Fällen (96,6 %) nachweisbar und zwar war dieselbe in 250 dieser Fälle (50 %) palpabel. Es fehlte der Milztumor während des ganzen Verlaufes bei 13 Fällen (2,5 %). In 4 Fällen ließ sich wegen dauerndem starken Meteorismus über die Größe der Milz nichts aussagen.

Stuhl.

Was die Beschaffenheit der Entleerungen während der Fieberdauer angeht, so ist nach den Notizen von 502 Krankengeschichten folgendes zu sagen: es bestand Durchfall bei 218 Kranken = 43,4 %, Verstopfung bei 79 = 15,7 %, keine Abweichung vom normalen Verhalten bei 14 = 2,8 %; es bestand teils Durchfall, teils Verstopfung bei 150 = 29,9 %; bei den noch übrig bleibenden 41 Kranken waren nur geringe von der Norm abweichende Störungen der Stuhlentleerung nachweisbar. In der Rekonvaleszenz bestand sehr häufig Verstopfung.

Agglutinationsprobe.

Die Widal'sche Reaktion wurde in 31 Fällen angestellt. Sie war in 25 derselben positiv (80 %). Der früheste Termin, an dem die Probe positiv ausfiel, war der 6. Tag. Bei 5 dieser 25 Fälle ergab die erste Agglutinationsprobe ein negatives Resultat und erst bei einer einige Zeit später vorgenommenen Probe fiel dieselbe positiv aus. Ersteres war meist in der 2.—3. Woche, letzteres in der 3.—4. Woche der Fall. Dauernd negativ war die Agglutinationsprobe in 6 Fällen (20 %). Das Serum wurde meist aus Blut aus der Fingerkuppe oder dem Ohr gewonnen, 1 mal aus einem periostitischen Herd. In 1 Falle agglutinierte Lumbalflüssigkeit nicht, während Blutserum agglutinierte. Eine Ausnahmestellung nimmt ein schon von mir veröffentlichter Fall ein, bei dem eine Pleuritis typhosa (3) gefunden wurde und in welchem die Exsudatflüssigkeit 1 mal agglutinierte, während die bei einer zweiten

und dritten Punktion gewonnene Flüssigkeit und ebenso Fingerblut nicht agglutinierten.

Erscheinungen und Komplikationen von seiten der einzelnen Organsysteme.

1. Verdauungsorgane.

Darmblutungen wurden in 40 Fällen (7,7 %) beobachtet und zwar bei 29 Männern (8,5 %) und 11 Weibern (6,5 %). Bei 2 der Fälle trat die Blutung nur im Rezidiv auf. Das Alter der Patienten, die Häufigkeit der Blutungen in den einzelnen Altersklassen und der Eintritt der Blutung ist aus folgenden Zusammenstellungen ersichtlich:

Alter	m.	w.	Sa.	in % der betr. Altersklasse
1—10	1	2	3	10
11—20	5	4	9	5
21—30	15	1	16	7
31—40	3	4	7	13
41—50	4	—	4	18
71—80	1	—	1	100

Die Blutung trat ein in der 2. Woche 12 mal = 31 %, 3. 14 = 37, 4. 9 = 24, 5. 2 = 5, 6. 1 = 2,6 %. In den Jahren 1896 und 1898 wurden keine Darmblutungen beobachtet, während sie in den anderen Jahren zwischen 1,1 % (1889) bis 22,2 % (1897) schwankten.

Die Blutstühle erfolgten bei der Hälfte der Fälle nur 1 mal, bei dem Rest 2—11 mal, die Menge der Blutstühle betrug Spuren bis mehrere Liter und hielt sich meist um 400—600 ccm. In 1 Falle erfolgten die Blutstühle einen Tag nach der Entfieberung, sonst stets in der Fieberperiode. Bei $^3/_4$ der Fälle bestand Durchfall, bei dem Rest Verstopfung. 20 der Fälle waren schwere, 11 mittelschwere, 7 leichte und 2 ambulatorische Typhen. Ein milderer Verlauf des Typhus und Aufhören des Fiebers nach der Blutung ließ sich bei 5 Kranken feststellen. Gleichzeitiges Nasenbluten fand sich bei 1 Patienten, einen Tag vorher Hämoptoe bei einem Phthisiker und Hämaturie bei einem dritten Patienten. Peritonealsymptome boten zwei. Das Sensorium wurde bei 5 freier, bei ebensovielen trat ein Temperaturabfall ein, der in einem Falle bis 35,4° betrug. An dem der Blutung vorhergehenden Tage oder am Tage derselben hatten Abführmittel (Rizinusöl oder Kalomel) erhalten 5. Von den 40 mit Darmblutungen komplizierten Fällen

wurden 26 (65 %) geheilt, während 14 (35 %) starben, davon 4 lediglich an der Schwere der Blutung.

Peritonitis trat bei 13 (2,5 %) Kranken auf und zwar eine Peritonitis circumscripta 4 mal (0,78 % der Gesamterkrankungen), sie betraf 2 Männer und 2 Weiber. Der Beginn der peritonealen Symptome fällt bei 3 Fällen in den Beginn der dritten Woche; bei 1 Fall in die neunte. 1 der Fälle litt gleichzeitig an Darmblutung. Alle 4 heilten.

Peritonitis diffusa kam 1 mal vor. Sie war hervorgerufen durch Dehnungsgeschwüre infolge starken Meteorismus am 17. Tag bei einem 28jährigen Arzt und endigte tödlich.

Perforationsperitonitis kam 8 mal zur Beobachtung (1,5 %) und betraf 5 Männer (1,4 %) und 3 Weiber (1,7 %). Die Zusammenstellung erläutert das Nähere.

Alter	m.	w.	Sa.	in % der betr. Altersklassen
11—20	2	1	3	1,6
21—30	1	2	3	1,3
31—40	1	—	1	1,9
41—50	1	—	1	4,3

Der Eintritt der Perforation ließ sich in 7 Fällen feststellen. Sie erfolgte in der zweiten Woche 2 mal = 28,5 %, dritten 2 = 28,5 %, vierten 2 = 28,5 % und sechsten 1 = 14,3 %. In 1 Falle, in dem die Perforation eines persistierenden Kolongeschwüres am 94. Krankheitstage erfolgte, ließ sich der Eintritt der Perforation nicht feststellen. In 6 Fällen waren gleichzeitig oder kurz vorher Darmblutungen aufgetreten. In keinem der Fälle war vorher ein Abführmittel gereicht worden. Alle 8 Fälle endigten tödlich und zwar war bei 7 die Perforationsperitonitis die alleinige Todesursache. 3 überlebten die Perforation 1 Tag. Der Sitz der Darmgeschwüre, auch ohne daß sie zur Perforation geführt hatten, ließ sich aus den Sektionsprotokollen von 27 der 31 Todesfälle entnehmen. Danach betrafen sie den Dünndarm in 12, den Dünn- und Dickdarm in 15 Fällen.

Meteorismus war in 1 Falle vom 7. Tage an so stark, daß Dehnungsgeschwüre entstanden, die zu Peritonitis führten.

Auf Ileocökalgurren wurde 172 mal geachtet, es war 118 mal vorhanden und fehlte 54 mal.

Angina zeigte sich 17 mal (3,3 %) und war in der Mehrzahl der Fälle eine katarrhalische (11), in dem Rest eine lakunäre (6).

Stomatitis war in 5, Geschwüre an Gaumenbögen, Zunge oder Lippen waren in 4 Fällen vorhanden.

Pharyngitis wird bei 12 Kranken erwähnt. Von den der Mund- und Rachenhöhle benachbarten Organen erkrankte das Mittelohr in 14 Fällen, darunter 5mal doppelseitig. Spontanperforation trat in 13 Fällen ein, nur in 1 war die Paracentese notwendig. Eine Otitis externa wurde 4mal beobachtet. Eine Parotitis entwickelte sich in 3 Fällen in der 3. bzw. 5. Woche, sie war stets einseitig, trat nur einmal während der Fieberperiode auf und mußte in diesem Falle von außen inzidiert werden.

2. Respirationsorgane.

Coryza im Beginn der Krankheit ist nur 2mal vermerkt.

Bronchitis wurde in 79 Fällen (15,4 %) nachgewiesen, bei 41 derselben handelte es sich um eine trockene.

Kroupöse, hypostatische Pneumonien und Bronchopneumonien wurden in 62 Fällen (12 %) beobachtet und zwar handelte es sich 10mal (1,9 %) um kroupöse Pneumonien, die in der 1. bis 5. Woche, vorwiegend in der 2. (5) auftraten und von denen 2 Fälle starben.[1]) Die Pneumonie betraf 6mal den rechten Unterlappen, 2mal den rechten Oberlappen, je 1mal den linken Ober- bzw. Unterlappen. Der Verlauf der Krankheit war durch diese Komplikation stets sehr verzögert, indem die durchschnittliche Aufenthaltsdauer 66 Tage betrug. Hypostasen kamen in 32 (6,2 %) Fällen in der Zeit der 1.—6. Woche, die meisten (11) in der 2. zur Beobachtung. 3 der Fälle starben.[1]) Auch hier betrug die durchschnittliche Aufenthaltsdauer 66 Tage. Bronchopneumonien wurden in 20 Fällen (3,9 %) beobachtet; einer dieser Fälle war eine Aspirationspneumonie. Die Zeit betraf die 1. bis 6. Woche, wieder mit Bevorzugung der 2. (7). Bei der überwiegenden Mehrzahl der Kranken bestand ein Katarrh der Respirationswege. 7 der Fälle starben.[1]) Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug 57 Tage.

Pleuritis kam 6mal (1,2 %) vor. Sie trat je 1mal in der 1., 2., 3. und 4. Woche auf, 2mal in der 7. Sie war eine sicca in 1, exsudativa in 5 Fällen. Zur Punktion brauchte nur 1mal geschritten zu werden. 1mal trat die Pleuritis nach einer Pneumonie auf, 1mal entwickelte sich ein Empyem, das der Patient aushustete

1) Ohne daß bei allen diese Komplikation die alleinige Todesursache gewesen wäre.

und 1 mal schien es sich um eine Pleuritis typhosa (3) zu handeln. Es wurden bei letzterem Falle am 12., 18. und 46. Tage Pleurapunktionen vorgenommen mit fraglichen Typhusbazillen in dem bei der ersten Punktion entleerten Exsudat. Alle Fälle wurden geheilt, doch war der Krankheitsverlauf ein außerordentlich protrahierter. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug 86 Tage.

Laryngitis entwickelte sich in 8 Fällen (1,5 %) in der 1., 2. und 4. Woche (in der 2. allein 4 mal). Meist handelte es sich um Rötung und Schwellung der Stimmbänder, in 2 Fällen ließen sich Geschwüre an den Aryknorpeln und der Epiglottis feststellen. 1 Fall ging an Erysipelas faciei zugrunde. Die Aufenthaltsdauer betrug 50 Tage im Durchschnitt.

Epistaxis kam 25 mal zur Beobachtung (4,9 %), am häufigsten in den ersten 3 Wochen. Bei 6 dieser Patienten zeigte sich auch Neigung zu anderweitigen Blutungen, so litten z. B. 4 an Darmblutungen. In nur 1 Falle begünstigte der sehr starke Blutverlust durch die Nase den tödlichen Ausgang.

3. Nervensystem.

Bei 252 Fällen finde ich Bemerkungen über das Sensorium. Bei 143 fand sich eine Störung des Sensoriums von einer geringen Benommenheit bis zu einem schweren Status typhosus. Letzterer wurde ausgeprägt nur 7 mal gefunden. Schwere Delirien kamen 12 mal zur Beobachtung. Das Sensorium wird bei 109 Fällen als frei angegeben. Die Störungen des Sensoriums hielten gleichen Schritt mit der Höhe des Fiebers. Eine melancholische Verstimmung entwickelte sich nur 1 mal (0,19 %) bei einer 24jährigen Gravida am 26. Krankheitstage und verschwand nach 4 Wochen völlig. Bei einem anderen Patienten, der wegen psychischer Störungen aufgenommen wurde (Potatorium mit Demenz) und der auf der Station sich mit Typhus infizierte, traten die Störungen mit Beginn der Krankheit ganz auffallend in den Hintergrund.

Meningitische Symptome boten 3 Kranke (0,58 %). In dem einen der Fälle war die eitrige Meningitis nachgewiesenermaßen durch Typhusbazillen veranlaßt (4), in dem anderen war der Hirnbefund ein durchaus negativer und in dem dritten endlich, bei welchem man zu Lebzeiten Miliartuberkulose vermutet hatte, fand man keine anatomischen Veränderungen. Von sonstigen Erkrankungen des Nervensystems sind eine am 25. Krankheitstag aufgetretene Facialisparese mit Druckempfindlichkeit des Facialisstammes zu erwähnen, ferner 6 Fälle von Hyperästhesie, die

meist in der Rekonvaleszenz auftrat und 1 mal den ganzen Körper, 3 mal die ganze untere Extremität und 2 mal nur die Fußsohlen betraf.

4. Zirkulationsorgane.

Venenthrombose fand sich 11 mal (2,1 %) und betraf 5 Männer (1,4 %) und 6 Weiber (3,5 %). Am häufigsten war die Vena femoralis betroffen (6), dann die Vena saphena magna (3) und schließlich die Vena poplitea (2). In 7 Fällen war nur die linke Extremität erkrankt, in 2 Fällen nur die rechte, in 2 beide. Das Alter, in dem Thrombose auftrat, schwankte zwischen 17 und 43 Jahren. Das bevorzugte Alter war das 2. und 3. Dezennium. Das Auftreten erfolgte nur 1 mal schon in der 3. Woche, meist in der 4. und 5., 1 mal gar erst in der 9. Alle Fälle wurden geheilt.

5. Haut.

Furunkel entwickelten sich in 21 Fällen (4,1 %). Zuweilen waren sie außerordentlich zahlreich, meist an den dem Druck ausgesetzten Stellen. Die Zeit ihres Auftretens fällt vorzüglich in die 4.—6. Woche, fast zur Hälfte der Fälle in das fieberhafte Stadium der Krankheit, fast zur Hälfte in die Rekonvaleszenz und dann geringe Fiebersteigerungen hervorrufend.

Abszesse bildeten sich in 11 Fällen (2,1 %) an den verschiedensten Körperstellen, meist in der 4. Woche und bei 9 der Fälle noch während der Fieberperiode.

Decubitus kam 13 mal vor (2,5 %), 9 mal betraf er die Kreuzbeingegend. Er entwickelte sich meist in der 3. und 4. Woche.

Herpes facialis wurde in 20 Fällen (3,9 %) beobachtet, darunter 15 mal ein Herpes labialis. 1 mal folgte 4 Tage nach Auftreten des Herpes eine Pneumonie. Der Herpes erschien je 6 mal in der 1. bzw. 2. Woche (von 15 Fällen, wo sich die Zeit des Auftretens feststellen ließ).

Miliaria rubra und crystallina fand sich 13 mal (2,5 %) besonders vermerkt.

Urticaria 2 mal. Bei dem einen der Fälle begann der Typhus mit einer solchen, bei dem anderen trat sie erst in der Rekonvaleszenz unter Fiebersteigerung auf. Eine stärkere Hautschuppung hauptsächlich am Rumpf, seltener an den Extremitäten finde ich 8 mal verzeichnet. Sie trat meist in der Rekonvaleszenz und von der 4. Woche ab auf; bei allen Fällen war eine mehr oder weniger

reichliche Roseola vorhergegangen. Daß eine Miliaria crystallina vorhergegangen wäre, war nicht bemerkt.

Kleinste Hämorrhagien am Rumpf und den Extremitäten traten 3mal auf; ein papulöses Exanthem neben der Roseola 1mal. Stärkerer Haarausfall, der 1mal zu völliger Alopecie führte, die in 3 Monaten völlig heilte, wurde bei 3 Frauen beobachtet in der 6., 14., bzw. 18. Woche.

6. Bewegungsapparat.

Periostitis wurde 15mal (2,9%) beobachtet. Sie trat nur in 4 Fällen während der Fieberperiode auf und wurde demgemäß nur je 1mal in der 2., 3. und 5., 2mal in der 4., je 1mal in der 6. und 8., je 2mal in der 7., 9., 10. und 11. Woche beobachtet. Sie rief, wenn sie in der Rekonvaleszenz auftrat, häufiger geringe Fiebersteigerungen hervor. Alle Fälle gingen in Heilung über. Am häufigsten betroffen waren die Tibia und der Kopf (je 4), dann folgten der Fuß (3), die Wirbelsäule (2), der Humerus und die Rippen (je 1). Inzisionen waren 4mal nötig, 1mal eine gleichzeitige Rippenresektion. Eiter fand sich in 3 Fällen. Die Kulturen ergaben in 2 derselben nur Typhusbazillen, in 1 nur Staphylokokken. In den beiden anderen Fällen wurde kein Eiter gefunden, dagegen ließen sich in der Ödemflüssigkeit Typhusbazillen nachweisen, in dem einen außerdem noch eine zweite Art Stäbchen. Bei einem Falle wurde mit einer Spritze bis auf den periostitischen Herd eingegangen und in der sanguinolenten Ödemflüssigkeit, die agglutinierte, auch Typhusbazillen gefunden (5, 6, 7).

7. Harn- und Geschlechtsorgane.

Nephritis kam 9mal zur Beobachtung (1,7%) 7 Männer und 2 Weiber. 2 der Fälle zeigten stark hämorrhagischen Urin. In den 5 Fällen, wo mit Sicherheit das erste Auftreten von Eiweiß im Urin festgestellt werden konnte, entwickelte sich die Nephritis stets während der fieberhaften Periode und zwar je 2mal in der 1., je 1mal in der 2., 3. und 4. Woche. Von den 9 Fällen starben 4, also 44% aller an Nephritis erkrankten. Fast alle Fälle, die mit Nephritis kompliziert waren, waren schwere Typhen bis auf einen, der nur 13 Tage fieberte und bei dem das Eiweiß bald wieder verschwand. Von den 5 Kranken, die mit dem Leben davon kamen, wurden 4 völlig geheilt, 1, bei dem sich Aszites und Ödeme entwickelt hatten, in der 23. Woche gebessert entlassen. Bemerkungen über Untersuchung des Urins auf Eiweiß fanden sich bei 460 Kranken

und ergaben, daß sich bei 207 (45 %) eine febrile Albuminurie feststellen ließ, während der Urin bei 253 Kranken dauernd eiweißfrei war. Die Ehrlich'sche Diazoreaktion wurde 28mal angestellt und fiel bei 22 Kranken positiv aus.

Katheterismus häufiger bei Frauen als bei Männern wurde 9mal nötig. 3mal trat die Harnverhaltung im Anschluß an eine Darmblutung auf. Mit einer Pyelitis begann bei 1 Kranken der Typhus. Cystitis entwickelte sich 5mal (0,9 %), stets bei Männern und stets in der Rekonvaleszenz. Sie heilte meist schnell und rief nur zuweilen geringe Temperatursteigerungen hervor. In 3 oder 4 Fällen wurde auf hiesiger Klinik die auffällige Beobachtung gemacht, daß eine vor dem Typhus erworbene Gonorrhoe während desselben vollständig verschwand und erst mit dem Eintritt der Rekonvaleszenz wieder zum Vorschein kam.

Hämaturie wurde bei 1 Kranken 1 Tag vor Eintritt einer Darmblutung beobachtet.

Orchitis mit gleichzeitiger Schwellung des Nebenhodens und Samenstrangs wurde bei 1 Kranken in der 8. Woche, Prostatitis bei einem anderen in der 6. Woche beobachtet.

Als Gravidae waren 4 Frauen eingetreten; sie befanden sich im 4. bis 7. Schwangerschaftsmonat und bei keiner wurde die Gravidität unterbrochen. Abort wurde nicht beobachtet. Die Angaben über Unregelmäßigkeiten der Menstruation sind zu spärlich, um hier verwertet werden zu können.

8. Sonstige Komplikationen.

Anämie: 7 (meist Weiber).

Potatorium: 6 (wovon die Hälfte starben).

Askariden: 5 (2mal ausgehustet, 1mal bei Darmperforation frei in der Bauchhöhle).

Lungenspitzenkatarrh: 4 (während des Typhus entwickelt).

Irregularität am Herzen: 4.

Gonorrhöe: 4.

Hämorrhoiden: 3 (2mal Vereiterung, 1mal Blutung).

Diphtherie: 3 (2mal Auftreten während des Fiebers und tödlich endigend, 1mal während der Rekonvaleszenz und Heilung).

Erysipel: 3 (2mal während des Fiebers vom Ohr bzw. Abszeß am Ellbogen ausgehend, 1 davon gestorben, 1mal während der Rekonvaleszenz von der Nase ausgehend, auf Dura und Gehirn übergreifend und den Tod herbeiführend).

Phthisis pulmonum: 3 (schon bei der Aufnahme vorhanden; kein schnelleres Fortschreiten während des Typhus bemerkbar).

Ikterus: 2 (beide Male in der zweiten Woche. In dem 1 Fall kam es zu einer vollkommenen Gallenstauung. Der Ikterus hielt 4 Wochen an. Im zweiten Fall fehlen genauere Angaben).

Colitis ulcerosa, Rhachitis, Conjunctivitis, Keratitis, Herzfehler (normaler Verlauf des Typhus), Ulcus ventriculi rotundum, Ulcus ventriculi mit Übergang in Karzinom, Lupus faciei, septische Erkrankung, Kyphose mit Senkungsabszeß, Skorbut (die vor dem Typhus vorhanden gewesene skorbutische Diathese trat in der Rekonvaleszenz wieder hervor): je 1.

9. Rezidive.

Sichere Rezidive wurden in 34 Fällen (6,6 %) beobachtet und betrafen 21 Männer (6,1 % d. M.) und 13 Weiber (7,6 % d. W.). Die Mehrzahl der Erkrankten stand im 16. bis 25. Lebensjahre. Das Alter und die Häufigkeit des Rezidivs bei den einzelnen Altersklassen ist aus folgender Zusammenstellung zu ersehen:

Alter	Erkrankungen an Typhus	davon Rezidive	in %
1—5	10	1	10
6—10	20	3	15
11—15	20	3	15
16—20	159	9	5,7
21—25	147	9	6,1
26—30	77	5	6,5
31—35	35	—	—
36—40	16	1	6,2
41—45	16	2	12,5
46—50	7	1	14,2

Die fieberhafte Zwischenzeit zwischen erster Erkrankung und Rezidiv betrug da, wo sie sich feststellen ließ, 2—18 Tage oder 7,7 Tage im Durchschnitt. Der Beginn des Rezidivs lag meist in der 3.—7. Woche, in 1 Fall aber erst in der 11. Nur in 1 Falle fand sich ein steiler Temperaturanstieg. Die Fieberdauer betrug 1 Woche bei 4 Kranken (12,1 %), 2 Wochen bei 18 (54,5 %), 3 Wochen bei 8 (24,2 %), 4 Wochen bei 2 (6 %), 5 Wochen bei 1 (3 %). Die kürzeste beobachtete Fieberdauer war 5, die längste 32 Tage. Die Fieberdauer war im Rezidiv kürzer als bei der ersten Erkrankung bei 26, länger bei 2 und ebensolang bei 2 Fällen. Das Rezidiv folgte sowohl schweren als auch leichten

Typhen. Dasselbe verlief leichter als die erste Erkrankung in 14, schwerer in 4 und ebensoleicht bzw. schwer in 13 Fällen. Roseola war bei beiden Erkrankungen vorhanden in 14 Fällen, sie fehlte in 10, sie war bei der ersten Erkrankung vorhanden und fehlte bei dem Rezidiv in 7 und war beim Rezidiv vorhanden und fehlte bei der ersten Erkrankung in 1 Fall. Die Entleerungen hatten dieselbe Beschaffenheit wie bei der ersten Erkrankung in 16 Fällen, in 15 bestand bei der ersten Erkrankung Durchfall bei der zweiten Verstopfung oder umgekehrt. In 16 Fällen schwoll die Milz von neuem an, in 4 war sie während der fieberfreien Zeit überhaupt nicht abgeschwollen. Als Ursache für das Rezidiv war in 10 Fällen (29,4 %) ein Diätfehler, in den anderen ein ersichtlicher Grund nicht nachweisbar. Von den 34 Kranken starb nur 1, bei 14 stellten sich Komplikationen ein.

10. Nachschübe.

Es wurden 7 Nachschübe (1,4 %) festgestellt bei 1 Mann (0,3 %) und 6 Weibern (3,5 %). Der Nachschub dauerte nur in 3 Fällen länger als die Haupterkrankung sonst stets kürzer. Die Haupterkrankung und der Nachschub verliefen meist gleich schwer. In 1 Falle begann der Nachschub mit steilem Temperaturanstieg. Bei der Haupterkrankung war in 6 Fällen Roseola vorhanden, bei dem Nachschub nur 2mal. Eine erneute Milzschwellung ließ sich in 3 Fällen feststellen, auch trat in den meisten erneut Durchfall ein. 5 der Fälle boten Komplikationen, alle 7 heilten. Eine Ursache für den Nachschub war in keinem Falle auffindbar.

11. Rekonvaleszenz.

Außer den oben schon erwähnten durch Komplikationen oder Nachkrankheiten bedingten Störungen in der Rekonvaleszenz fand sich bei 53 Kranken Fieber, ohne daß ein Organbefund für dasselbe erhoben werden konnte. Bei weiteren 23 Kranken mußte bestehende Obstipation, das erste konsistentere Essen, das erste Aufstehen, eine Aufregung oder dgl. für die Temperaturerhöhung verantwortlich gemacht werden. Subnormale Temperaturen wurden in der ersten Rekonvaleszenz häufig beobachtet und bewegten sich bei 139 Kranken unter 37°, bei 12 unter 36° (Rektalmessung).

12. Therapie.

In der medikamentösen Therapie nimmt das Kalomel die erste Stelle ein. Es wurde in 448 (87 %) Fällen angewandt, meist

in der Dosis von 0,3 g ein bis mehrere Male, bei Kindern entsprechend weniger. Es wurde sowohl im Beginn der Erkrankung respektive direkt bei der Aufnahme als auch im Verlaufe der Krankheit bei drohendem Rezidive gereicht.[1])

Chinin wurde in 162, also fast bei $^1/_3$ aller Fälle gegeben. Die Dosis schwankte zwischen 0,3 und 2 g. Es wurde ein bis mehrere Male meist in der Deferveszenz gegeben und schien die Entfieberung stets zu beschleunigen.

Salizylpräparate und zwar vorzugsweise das Natrium salicylicum wurden in 47 von den 128 Fällen der Jahre 1886—89 zur Verhütung von Rezidiven angewandt. Die Dauer der Darreichung schwankte zwischen 6 und 28 Tagen und betrug die Tagesmenge $1^1/_2$ bis 4 g. Von 26 einwandfreien Fällen erkrankten dennoch 3 an einem Rezidiv = 11 %, während die Prozentzahl der Rezidive überhaupt nur 6,6 % betrug.

Gelatine wurde in den Jahren 1899—1901 bei 7 an Darmblutungen erkrankten Patienten von im ganzen 10 Fällen dieser Jahre versucht. Die Patienten erhielten 200 g 2 % Gelatinelösung subkutan. In 5 Fällen trat eine weitere Darmblutung nicht mehr auf, während solche in 2 Fällen erneut erfolgten (8).

Hydrotherapeutisch wurden 390 (76 %) Kranke behandelt und zwar 78 nur mit kalten Bädern unter 20°, 72 nur mit kalten Wasserkissen von 10—18°, 33 nur mit kalten Umschlägen von 16—18°; 52 wurden mit kalten Bädern und Wasserkissen behandelt, 13 mit diesen und kalten Umschlägen, 14 mit diesen und kalten Bädern, 20 mit kalten Bädern, Wasserkissen und kalten Umschlägen. 27 erhielten Dauerbäder von 35 - 36°, 81 wärmere Bäder von 20—30°.

Goth's Statistik (l. c.) und die meine umfassen fast den gleichen Zeitraum und ihnen ist fast die gleiche Krankenzahl zu Grunde gelegt, sie eignen sich daher ganz besonders zum Vergleiche. Am Schlusse der nun folgenden Vergleichung habe ich eine Tabelle angefügt, die außer 3 älteren recht vollständigen schon bei Goth veröffentlichten Zahlen die Ergebnisse zweier neueren Statistiken nämlich der von Schultz (9) und der von Berg (10) enthält. Die Arbeiten von Schultz und Berg sind

---

1) Quincke hat den Eindruck, als ob seit dieser ziemlich regelmäßigen initialen Kalomeldarreichung die Häufigkeit und Intensität der Durchfälle während des Verlaufs im Vergleich zu früher sich wesentlich vermindert habe.

besonders deshalb wertvoll, weil ihnen ein enormes Material aus Hamburg und Leipzig zugrunde gelegt ist. Verfügt doch Berg über 1626 und Schultz gar über 3686 Fälle. In die Tabelle sind ebenfalls Goth's und meine Zahlen eingereiht. Zahlen, die den Statistiken von Schultz und Berg entnommen sind und keinen Platz in der Tabelle gefunden haben, finden sich in der folgenden Vergleichung in Klammern beigefügt.

Die Zahl der Typhusfälle in Kiel hat namentlich seit dem Jahre 1893 erheblich abgenommen, um nur in den Jahren 1900 und 1901 wieder etwas zuzunehmen. Die Abnahme der Zahl der Typhusfälle mit dem Jahre 1893 ergibt sich auch ganz deutlich aus den für die Stadt Kiel und die Provinz zusammengestellten Zahlen. Während in den Jahren 1885—1892 im Durchschnitt 170 (Kiel) und 2640 (Provinz) Fälle gemeldet wurden, kamen in den Jahren 1893—1902 nur 40 bzw. 1020 zur Meldung.[1]) Um einen Einblick zu bekommen, wie viele Typhusfälle in der Stadt Kiel und in der Provinz überhaupt zur Beobachtung kamen und wie viele der Kranken Aufnahme in die Klinik fanden, mögen folgende Zahlen dienen. In den Jahren 1885—1902 gelangten aus der Stadt Kiel 1783 Fälle mit 133 (= 7,5 %) Todesfällen zur amtlichen Meldung. Von den in Kiel und den umliegenden Ortschaften am Typhus Erkrankten kamen im Durchschnitt 31 % nach der Klinik. Die Zahlen für die aus der Provinz gemeldeten Fälle betragen 30889 und 3175 (= 10,3 %). Von den 12751 Erkrankungen aus der Provinz in den Jahren 1892—1902 entfallen 46 % auf die Städte und 54 % auf das flache Land. Auch diesmal weist die zweite Hälfte des Jahres fast $^3/_4$ aller Erkrankungsfälle auf. Die Mortalität beträgt in beiden Fällen fast 6 %, bei Goth ist die Sterblichkeit der Weiber, hier die der Männer etwas größer. Sie ist unter 10 Jahren mäßig hoch, sinkt dann ab, steigt vom 15. Jahre an wieder langsam an, um besonders um das 50. Jahr rapide anzusteigen. Bei Goth zeigt die Kurve große Schwankungen, erreicht jenseits des 60. Jahres allerdings auch hohe Werte. (Berg: Die Mortalität zeigt abgesehen von der der Kinder, welche auch hoch ist, im höheren Alter eine Zunahme.) Die Todesfälle an Perforationsperitonitis, Darmblutungen und Pneumonien waren geringer, diejenigen jedoch, in denen man nur die Schwere der Infektion für den ungünstigen Ausgang verantwortlich machen konnte, wesentlich erhöht: 37,5 % gegen 2,9 % bei Goth.

1) Diese wie die folgenden Zahlen verdanke ich ebenfalls der Güte des Herrn Medizinalrat Dr. Bochendahl in Kiel.

	Perforations-peritonitis	Darmblutung	Schwere der Inf.	Pneumonie
Goth	25,7	11,4	2,9	17,1
Pfeiffer	21,9	9,4	37,5	6,2
Berg	16,5	8	37	10
Schultz	14,1	6,6	51,4	15,5

Ganz wesentlich herabgegangen ist die Zahl der Hausinfektionen, die von 5,5 % auf 0,58 % gesunken ist (B. 1,5, Sch. 0,57 %).

Schüttelfrost trat in 9,2 % der Fälle auf, während er bei Goth nur in 3,6 % vermerkt wird.

Die Fieberdauer währte im Durchschnitt im ganzen kürzer als sie bei Goth angegeben ist, auch die Höhe des Fiebers war geringer. Fälle mit einer Kontinua über 41° kamen überhaupt nicht zur Beobachtung, während solche mit einer Kontinua unter 40° 70,4 % betrugen gegen 24 % bei Goth.

Die Prozentzahlen der sicher vorhandenen Roseola decken sich fast, während die der sicher fehlenden hier mehr wie doppelt so groß sind als bei Goth (sicher vorhanden G. 74,8, Pf. 71, B. 80,4, Sch. 71,4 %; sicher fehlend G. 10,9, Pf. 25, B. 14, Sch. 14,5 %).

Die Milz wird hier bei 50 % der Fälle als palpabel angegeben gegen 14,4 % bei Goth. Die übrigen Zahlen die Milz betreffend decken sich fast; ebenso verhält es sich mit den Angaben betreffend Stuhlentleerungen (Milztumor vorhanden G. 93,3, Pf. 96,6, Sch. 83, fehlend G. 1,6, Pf. 2,5, Sch. 13,9 %).

Darmblutungen sind etwas häufiger als in den früheren Jahren, doch starben nur 10 % gegen 17,1 % bei Goth (B. 38,2, Sch. 20,9 %. Häufigkeit der Darmblutungen).

Peritonitis ist fast ebensohäufig wie früher, doch überlebten Kranke eine Perforation nie länger als 1 Tag gegen $1^1/_2$—6 Tage bei Goth.

Angina im Beginn oder während des Krankheitsverlaufes war sehr viel seltener als früher, 3,3 % gegen 8,6 %.

Bronchitis fand sich früher in 64,9 %, jetzt nur in 15,4 %. (B. bei $^2/_3$ aller Fälle, Sch. der nur schwere Fälle notierte bei 3 %). Obwohl die Pneumonien in den letzten Jahren etwas häufiger waren, boten sie dennoch eine günstigere Prognose.

Epistaxis ist häufiger als in früheren Jahren aufgetreten. 4,9 gegen 3,5 % (B. 3,1, Sch. 1,8 %).

Venenthrombose gleich häufig, betrifft stets nur Venen

der unteren Extremität, doch ist sie häufiger links wie rechts, während sie bei Goth beiderseits gleich häufig auftrat.

Herpes, früher nur in 1,8% der Fälle vorhanden, tritt jetzt in 3,9% auf (B. 0,7, Sch. 0,8%).

Daß Periostitis früher nur in 0,2% der Fälle festgestellt wurde, während sie sich jetzt in 2,9% verzeichnet findet, liegt wohl daran, daß man erst seit den Veröffentlichungen aus der hiesigen Klinik mehr auf sie achtet (B. 0,2, Sch. 0,2%).

Nephritis wurde in den letzten Jahren häufiger beobachtet als bei Goth und bot auch eine ungünstigere Prognose. (G. 0,8, Pf. 1,7, B. 2,8, Sch. 0,9%. Mortalität: G. 20, Pf. 44, B. 44,4, Sch. 50%).

Cystitis wurde bei Goth in 0,5% der Fälle gegen 0,9% in den letzten Jahren beobachtet (B. 0,8%).

Febrile Albuminurie in 45% der Fälle gegen 46,9% bei Goth, wurde dagegen bei Schultz nur in 10,7% der Fälle angegeben.

Bei den durch Phthise komplizierten Fällen wurde in keinem Falle ein so schnelles Fortschreiten der Phthise gefunden, wie Goth es angibt.

Sowohl Rezidive wie Nachschübe sind in den letzten Jahren seltener als in den früheren. In manchen Jahren tritt weder Rezidiv noch Nachschub auf, in anderen bis zu 25% der jährlichen Erkrankungen. Auch hier findet sich die von Goth sowohl als auch von Berg und Schultz konstatierte Bevorzugung des weiblichen Geschlechts für Rezidiv und Nachschub. Eine Abnahme der Rezidive mit der längeren Dauer der ersten Erkrankung, wie sie Goth gefunden hatte, konnte nicht festgestellt werden (s. Tab. S. 284).

Als die kalten Wasserkissen als Abkühlungsmittel von Quincke (11) empfohlen wurden, verfügte er nur über 24 damit behandelte Fälle von Abdominaltyphus. Unter meinen 513 Typhuskranken wurden 157 damit behandelt und davon 72 nur mit kalten Wasserkissen. Letztere kommen für die anzustellende Vergleichung mit anderen hydriatischen Prozeduren ja kaum in Betracht, während alle die Fälle sich in erster Linie dazu eignen, bei denen im Verlaufe der Erkrankung bei ein und demselben Kranken sowohl von diesen wie von jenen Gebrauch gemacht wurde. In dieser Hinsicht sind, wie gesagt, 85 Fälle zu verwerten, von denen ich 31 zur genaueren Vergleichung herangezogen habe. Daß die Aus-

wahl eine so verhältnismäßig kleine ist, kann nicht auffallen, da ja von vornherein alle Momente ausgeschlossen werden müssen, die auch ohne die abkühlende Prozedur eine Temperaturerniedrigung bewirkt hätten. Es sind bei den hier bearbeiteten Fällen also nur diejenigen hydrotherapeutischen Prozeduren mit verwertet worden, die zur Zeit des Fastigiums der Krankheit zur Anwendung gelangt sind.

Tabelle II.

	Freiburg nach Freundlich	München nach Butz	Kiel nach Goth (1)	Kiel nach Pfeiffer	Hamburg n. Bülau	Hamburg n. Schultz (9)	Leipzig nach Berg (10)
	76—81	78—83	71—85	85—02	75	85—88	80—93
Mortalität	10,5	9,8	6	6,2	9,4	8,6 m 6,4 w.	12,7
Mehrmal. Erkrankg. an Typhus	2,2	1,8	2	2,1	—	2,8	0,05
Rezidiv	14	12,5	8,7	6,6	11,4	14,2	12
Nachschub	—	—	4,9	1,4	—	1,8	3,3
Dekubitus	3,9	1,7	2,6	2,5	—	1,9	—
Thrombose	1,3	3	2,4	2,1	1,9	1,9	0,6
Darmblutung	4,8	4,7	5,9	7,7	2,5	4,2	5,5
Peritonitis	3,1	0,6	2	2,5	1,3	1,6	2,2
Hypostasen	1,3	1,1	4,3	6,2	1,9	2,8	8,9
Lob. Pneumonie	5,7	4,6	1,2	1,9		2	
Spitalaufenthalt in Tagen	48	38	38	41	49	—	—

Ich möchte einige kurze Bemerkungen über das Wasserkissen selbst vorausschicken. Es werden an der Klinik 2 Größen der Wasserkissen angewandt, das eine für Erwachsene ist 1 Meter lang und $^3/_4$ Meter breit und hat eine Kapazität von 50 Litern, das andere für Kinder bestimmte, ist $^3/_4$ Meter lang, $^2/_3$ Meter breit und hat eine Kapazität von 33 Litern. Nachdem das Kissen in leerem Zustande zwischen Matratze und Unterlage unter die Kranken geschoben ist, wird es aus einem etwa 1,3 Meter über dem Fußboden stehenden wassergefüllten Eimer durch Heberwirkung gefüllt. Die Temperatur des eingefüllten Wassers schwankt zwischen 10 und 18° C. Die Temperatur des aus dem Kissen entleerten Wassers schwankt zwischen 16 und 33° C. Beim Wasserkissen wurde wie bei anderen hydriatischen Prozeduren gewöhnlich 39,5° im Rektum als Indikationstemperatur für die Anwendung angenommen.

Um eine Übersicht über die Wirkungsgröße des einen oder anderen hydrotherapeutischen Eingriffes zu haben, gilt es zunächst, einmal die Anzahl der Temperaturgrade, um welche die Körpertemperatur gesunken ist, dann aber auch die Zeitdauer der Wirkung zu bestimmen. Wenn auch nach Liebermeister (12) die Be-

stimmung der Zahl der Temperaturgrade keine ganz genaue ist, da bei demselben Individuum die Körpertemperatur zu verschiedenen Zeiten nach der gleichen Wärmeentziehung ein verschiedenes Verhalten zeigt, und danach der Effekt ein abnorm großer, gleich Null oder selbst ein negativer ist, so habe ich doch keinen anderen Weg gefunden, da der von Liebermeister dazu vorgeschlagene: Berücksichtigung derjenigen Quantität Wärme, welche durch die einzelnen Prozeduren dem Körper entzogen wird, nicht zu benutzen ist. Auch glaube ich, da die einzelnen hydriatischen Prozeduren sich häufig ziemlich gleichmäßig auf 24 Stunden verteilt haben und ich Mittelzahlen bestimmt habe, diesen Fehler ziemlich ausgeglichen zu haben.

Vergleiche ich nun von diesem Gesichtspunkte aus die für Wasserkissen, kalte Bäder und kalte Umschläge gefundenen Zahlen, so finde ich, daß die temperaturerniedrigende Wirkung bei den Wasserkissen am größten ist mit 1,9° im Durchschnitt. Die geringste Temperaturerniedrigung betrug 0,8°, die größte 3,8°, es folgen dann die kalten Bäder mit den Zahlen 1,3° (0,4° bzw. 2,5°), schließlich die kalten Umschläge mit 0,8° (0,4° bzw. 1,2°).

Der Temperaturabfall erfolgte bei den Wasserkissen stets viel langsamer und die Temperaturkurve hob sich auch erst wieder ganz allmählich, im Gegensatz zu den kalten Bädern, bei denen die Temperaturerniedrigung meist eine ganz plötzliche war, um dann wieder in kürzester Zeit in die Höhe zu schnellen. Die Mitte zwischen beiden halten die kalten Umschläge.

Die temperaturerniedrigende Wirkung der Wasserkissen überwog nun durchaus nicht in allen Fällen, sie zeigte sich wohl bei $^3/_4$ aller Fälle, bei dem Rest überwog jedoch die Wirkung der Bäder, nur in einem Falle die der kalten Umschläge. Die verschiedenen Individuen reagieren eben verschieden auf die einzelnen Wärmeentziehungen und Regeln gibt es nicht. Ich habe oft genug beobachten können, daß manche Kranke nur auf eine der drei hydriatischen Prozeduren reagierten und daß die anderen ganz oder fast ganz wirkungslos blieben. Es kommt in jedem Falle auf ein Probieren und Individualisieren heraus. Was nun die Zeitdauer, während welcher die Temperaturerniedrigung nach Anwendung des Wasserkissens bestehen bleibt, betrifft, so finde ich ausnahmslos die Wirkung viel andauernder als bei Bädern oder Umschlägen. Die Zeit schwankt — in Stunden angegeben — zwischen $4^1/_2$ und 17 und beträgt im Durchschnitt 8,9 Stunden. Sie übertraf die bei Bädern und kalten Umschlägen gefundenen Zahlen

meist um ein Beträchtliches. Sie betrug bei Bädern 2,2, bei kalten Umschlägen 2,7 Stunden im Durchschnitt. Nach den oben gemachten Befunden wäre also ein Wasserkissen nur $^1/_4$ mal so oft anzuwenden als Bäder. So kommt es, daß die Bäder 2—8 mal täglich angewandt werden mußten und die Patienten bis zu 47 Bäder während des Typhus erhielten, während die Wasserkissen meist 1—2, seltener 3 mal täglich neu gefüllt werden mußten und die Zahl der Füllungen des Wasserkissens höchst selten über 10 — die höchste Zahl ist 17 — während des ganzen Krankheitsverlaufes hinausging.

Es ergeben sich die Vorzüge des Wasserkissens von selbst in den Fällen, wo nicht genügend Personal zur Hand ist, aber auch überall da wird man sie trotz der Bademöglichkeit anwenden, wo von den Patienten das häufige Baden unangenehm empfunden wird, sei es, daß sie über Schwäche oder starken Frost, der auch im Bette nicht weichen will, klagen, sei es, daß man ihnen die Nachtruhe durch allzu häufiges Baden nicht stören will. In die Augen springend ist der Vorzug der Wasserkissen namentlich vor Bädern, aber auch vor den häufig gewechselten kalten Umschlägen überall da, wo es gilt, die Patienten vor jeder stärkeren Muskelanstrengung oder Bewegung oder dergleichen zu schützen und wo man dennoch temperaturerniedrigend wirken will, also namentlich bei Darmblutungen, Peritonitis, großer Herzschwäche, Thrombose und dergleichen. Daß man bei Lagerung auf Wasserkissen drohendem Dekubitus vorbeugen kann, ist ja selbstverständlich.

Meist wird auch von den Kranken das Wasserkissen angenehmer empfunden als Bäder und Umschläge. Führt die anfangs einsetzende intensive Wärmeentziehung zu starkem Frieren, so kann man durch ein unter den Patienten gelegtes Wollstück diesem entgegenwirken.

Trotz aller dieser Vorzüge kann und soll aber die Wasserkissenbehandlung die anderen hydriatischen Prozeduren nicht etwa ersetzen.

Der primäre Kältereiz auf die Haut mit seinen mannigfachen Wirkungen ist bei Wasserkissen räumlich und zeitlich viel beschränkter als bei Bädern und Umschlägen. Das kalte Bad bleibt für alle die Fälle übrig, wo es gilt, auf die etwas somnolenten Kranken einen energischen Reiz auszuüben, wo es gilt, die Benommenheit zu beseitigen, durch energische Anregung der Respiration die Kranken zu tiefen Atemzügen zu veranlassen und so Komplikationen vorzubeugen oder schon bestehende (wie z. B. geringe Hypostasen) zu beseitigen.

Literatur.

1. Goth, Die Typhusbewegung auf der medizinischen Klinik in Kiel in den letzten 15 Jahren. Dissertation Leipzig 1886 und Deutsch. Arch. für klin. Medizin 39. Bd. S. 140.
2. Bockendahl, Generalbericht für Schleswig-Holstein für das Jahr 1882, 1883 S. 58 und 59.
3. Pfeiffer, Pleuritis im Verlaufe von Typhus abdominalis. Deutsch. Archiv für klin. Medizin 74. Bd. S. 244.
4. Stühlen, Über typhöse Meningitis. Berl. klin. Wochenschr. 1894 Nr. 15.
5. Ebermaier, Über Knochenerkrankungen bei Typhus. Deutsch. Archiv für klin. Medizin 44. Bd. 1889 S. 140.
6. Quincke, Über Spondylitis typhosa. Mitteilung aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie IV. Bd. 1898.
7. Klein, Ostitis typhosa. Dissertation Kiel 1896.
8. Grunow, Anwendung subkutaner Gelatineinjektion zur Blutstillung. Berl. klin. Wochenschr. 1901 Nr. 32.
9. Schultz, Beitrag zur Statistik des Typhus abdominalis. Jahrbücher der hamburgischen Staatskrankenanstalten. I. Jahrgang 1889.
10. Berg, Ein Beitrag zur Typhusstatistik. Deutsches Archiv für klin. Medizin 54 Bd. 1895 S. 161.
11. Quincke, Über Abkühlung mittels Wasserkissen. Deutsche medizin. Wochenschr. Nr. 18 1884.
12. Liebermeister, Handbuch der Pathologie und Therapie des Fiebers. 1875.

XVI.

Aus der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg.
(Direktor: Prof. O. Vierordt.)

Über Pseudoaszites als Folgezustand chronischer Enteritis.

Von

L. Tobler,
1. Assistenten der Klinik.

(Mit 9 Abbildungen.)

Auf die Anwesenheit freier Flüssigkeit im Peritonealsack pflegt man zu schließen, wenn sich bei der Untersuchung des Abdomens neben dem Symptom der Undulation eine Dämpfung der tiefst gelagerten Teile findet, die bei Lagewechsel des Patienten derart verschieblich ist, daß sich ein Dämpfungsbezirk nach jeweiliger Hochlagerung aufhellt.

Manches andere kann das klinische Bild des Aszites vervollständigen. Bei höheren Graden von Flüssigkeitsansammlung ist der Leib vergrößert. Die Zunahme prägt sich bei horizontaler Rückenlage am meisten in den Flanken aus. Durch die auf den abhängigen Partien lastende Flüssigkeitsmenge scheint das Abdomen in die Breite gedrückt und neigt dazu, nach der einen oder anderen Seite überzufallen. Die Bewegung des flüssigen Inhaltes kann als Schwappen sichtbar werden. Die Haut ist straff, prall, glänzend; Venenzüge zeichnen sich auf ihr ab; es können sich selbst Striae ausbilden. Der Nabel ist verstrichen oder als nachgiebigster Teil bläschenförmig vorgetrieben.

Durch all das kann sich der Aszites von anders bedingten Auftreibungen des Abdomens unterscheiden. Immerhin bleiben die Kardinalsymptome: die bei Lagewechsel verschiebliche Dämpfung und die Undulation.[1]) Durch sie scheint das klinische Bild des

1) Es empfiehlt sich, wie auch Sahli hervorhebt, scharf zu unterscheiden zwischen den Begriffen Undulation und Fluktuation. Fluktuation

Aszites ungemein charakteristisch und seine Diagnose gilt im allgemeinen mit Recht als einfach.

Allein vielfache Erfahrungen, insbesondere von chirurgischer und anatomischer Seite haben längst zur Vorsicht gemahnt. Man macht immer wieder die Erfahrung, daß auch die ausgesprochensten Aszitessymptome vor diagnostischen Irrtümern nicht schützen.

Denn wenn einerseits, wie Friedrich Müller[1]) gezeigt hat, schon ganz erhebliche Flüssigkeitsmengen sich dem klinischen Nachweis überhaupt entziehen können, so können andererseits aszitische Symptome auf andersartiger Grundlage nachgeahmt werden. Um so mehr als auch echte, peritoneale Flüssigkeitsergüsse durch asymmetrische Dämpfungsform oder eingeschränkte Beweglichkeit vom typischen Schema abweichen können; dergleichen kommt nicht nur bei Adhäsionen einzelner Darmschlingen, sondern auch ohne solche bei starker Gasfüllung und gespannten Bauchdecken öfter vor.

Schon einfach fettreiche oder ödematöse Bauchdecken können durch ihr Erzittern beim Beklopfen dem Ungeübten Undulation vortäuschen. Vermehrte Schwierigkeit machen bisweilen präperitoneale Abszesse oder Lipome. Dämpfungen von verschiedener Ausdehnung und mehr oder weniger starker Beweglichkeit können durch Tumoren der Darmwand oder solche, die aus der Tiefe kommend den Darm zur Seite schieben, bedingt sein. Oder sie haben im Vorhandensein einer großen Menge leerer, kontrahierter[2]) oder gefüllter Darmschlingen ihren Grund.

Erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten machen große, zystische Tumoren der Abdominalorgane, wie sie am häufigsten von den weiblichen Genitalien, aber auch (wie in einem Fall unserer Beobachtung) vom Mesenterium ausgehen. Die feinere

---

im engeren Sinne bedeutet die Fortleitung langsamer Druckbewegungen, wie sie Flüssigkeitsansammlungen in allseitig abgeschlossenen Hohlräumen mit elastischer Wandung abgeben. Eine ähnliche Empfindung gibt auch die normale Luftfüllung der Därme. Unter der für Aszites charakteristischen Undulation verstehen wir dagegen die Fortleitung kurzer Stoßbewegungen, die die aufgelegte Hand als Wellenanschlag empfindet. Undulation kommt nur dann zustande, wenn die bewegte Substanz eine gewisse Masse und Trägheit besitzt. Sie ist am deutlichsten bei großen Flüssigkeitsmengen in nicht zu straff gespannter Umwandung und besonders da, wo neben der Flüssigkeit Gas im Raume vorhanden ist. Diese drei Umstände machen das Symptom in so hohem Maße für Aszites pathognomonisch.

1) F. Müller, Berl. klin. Wochenschr. 1895 Nr. 13 S. 278.

2) l. c.

Differentialdiagnostik dieser Zustände soll hier nicht berücksichtigt werden. Die kranialwärts konvexe, ungewöhnlich scharf begrenzte Dämpfungsfigur, Reste von Tympanie in den Seiten, schlechter Lagewechsel geben neben der Lokaluntersuchung der Genitalorgane manchen Anhaltspunkt.

Schwieriger als in allen eben erwähnten Fällen kann die Differentialdiagnose gegen Aszites werden bei Zuständen, über die wir in der uns bekannt gewordenen Literatur Angaben fast vollständig vermissen. Und trotzdem sind nach unserer Erfahrung diese Fälle nicht allzu selten; wir hatten in den letzten Jahren nicht weniger als 5mal bei Kindern Gelegenheit, die von interner Seite auf peritonitisches Exsudat gestellte, vom Chirurgen bestätigte Diagnose bei der operativen Eröffnung der Bauchhöhle als irrig zu erkennen. Die Erscheinungen waren durch flüssigen Darminhalt bedingt.

Die Lehrbücher der Diagnostik erörtern die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten dieser Zustände nicht, ja, erwähnen kaum ihr Vorkommen. Nur Sahli[1]) spricht ganz kurz von umschriebenen Dämpfungen durch Ausfüllung von Darmteilen mit flüssigen oder festen Massen.

Friedrich Müller[2]) fand bei Perkussion gesunder Menschen häufig Dämpfungen im unteren Teil des Abdomens. Sie waren am häufigsten in der Regio iliaca und hypogastrica. Ihre Begrenzung war meist nach oben konvex. Sie erreichten öfter Nabelhöhe, ließen aber rechts die Regio lumbalis in der Regel frei. Die Dämpfung war meist relativ mit tympanitischem Beiklang. Sie verschwand nicht (wie mäßiger Aszites) bei tiefem Eindringen des Fingers und zeigte unvollkommenen Lagewechsel. Gegen Flüssigkeit in der Bauchhöhle sprach ihr rasches Verschwinden, oft im Laufe eines Tages. Gegen die Annahme voller Darmschlingen macht Müller geltend, daß Dünndarmschlingen kaum je ausschließlich mit fest flüssigem Inhalt gefüllt sind. Das Abdomen war in der Mehrzahl der Fälle flach, gasleer. Müller erklärt seine Befunde durch die Annahme leerer, kontrahierter Darmschlingen. Er empfiehlt öfter wiederholte Untersuchung.

Auch den Autoren, die sich mit der Diagnose der tuberkulösen Peritonitis beschäftigt haben, scheint dem unseren ähnliches Ma-

1) Sahli, Lehrbuch der klin. Untersuchungsmethoden III. Aufl. 1902 S. 207.

2) l. c.

terial nicht vorgelegen zu haben. Nur Nothnagel[1]) erwähnt, daß peritonitische Exsudate vorgetäuscht werden können, wenn sich mit flüssigem Inhalt gefüllte, leicht bewegliche Dünndarmschlingen beiderseits in die Flankengegend gesenkt haben. Doch glaubt Nothnagel diagnostischen Irrtümern leicht entgehen zu können, weil mit Flüssigkeit gefüllte Darmschlingen eine spezifische, „schwappende" Empfindung geben. — Wir haben einerseits bei zurückgehendem Aszites ausgesprochenes Schwappen öfter konstatiert. Andererseits fanden wir typischen, kurzen Wellenschlag bei fehlendem Aszites.

Unter diesen Umständen folgte ich mit Interesse der Anregung meines verehrten Chefs, dem ich an dieser Stelle meinen Dank aussprechen möchte, das einschlägige Material einer genaueren Beobachtung und Sichtung zu unterziehen. Ich fand dabei eine so weitgehende Übereinstimmung der untersuchten Fälle bezüglich Ätiologie, Befund und Differentialdiagnose, daß ich glaube, das Krankheitsbild oder den Symptomenkomplex des Pseudoaszites bei gewissen Formen chronischer Enteritis einigermaßen abgrenzen und beleuchten zu können. Es handelt sich um Zustände, die in sehr verschiedenem Grade ausgeprägt sein können. Am einen Ende der Reihe stehen Fälle, bei denen diagnostische Reserve auch weiterhin am Platze sein dürfte; am anderen solche, die nur entfernt und vorübergehend an Peritonealergüsse anklingen. Gerade die letzteren sind zur Aufklärung der ersteren geeignet.

Um uns bei den folgenden Erörterungen auf hinreichendes Material beziehen zu können lassen wir zunächst eine Anzahl typischer Krankengeschichten folgen:

1. Katharina H., Landwirtskind, Daasberg, 7 Jahre alt. Eintrittstag: 8. Mai 1902.

Anamnese: Keine hereditäre Belastung; 2 Geschwister sind an Lungenentzündung gestorben. 1 Schwester von 11 Jahren gesund.

Patient ist 1 Jahr lang an der Brust ernährt; rasche Entwicklung, Laufen mit $^5/_4$ Jahren.

Herbst 1901: Scharlach; seither Durchfälle, „dünn wie Wasser", übelriechend; Kollern und Plätschern im Leib, öfter auch Leibschmerzen.

Seit längerer Zeit Husten, Auswurf, schlechter Appetit. Patient

---

1) Nothnagel, Handbuch der spez. Patholog. u. Therap. Bd. 17. Tuberkulöse Peritonitis.

hinkt seit dem 2. Jahr auf dem linken Fuß; derselbe war immer angeschwollen und schmerzhaft.

Status praesens: Gut entwickelt, leidlicher Ernährungszustand. Etwas müder Gesichtsausdruck. Skrophulöser Habitus, dicke Oberlippe, breiter Nasenrücken. Haut und angrenzende Schleimhäute ohne Besonderheit. Zunge feucht, rein.

Nasenatmung etwas behindert. Adenoide Vegetationen im Rachen und Nasopharynx.

Zahlreiche Lymphdrüsen vergrößert fühlbar.

Die Knöchelgegend links außen verdickt; weiche, nicht schmerzhafte Geschwulst. Bewegung wenig behindert; geringes Hinken.

Puls 96, mittelvoll, regelmäßig.

Atmung frei.

Temperatur: nicht erhöht.

Herz: normale Grenzen, reine Töne.

Lungen: in normalen Grenzen verschieblich. Ein grober, schnurrender Rhonchus überall hörbar. Kein Hustenreiz.

Abdomen: mäßig stark vorgewölbt, gleichmäßige Konfiguration; ziemlich weich. Keine sichtbaren Venenzüge. Größter Umfang (unterhalb des Nabels) 59 cm. Palpation nicht schmerzhaft, keine Geräusche. Vom Nabel nach abwärts an Intensität zunehmende Dämpfung. Grenze nach oben nahezu geradlinig, links etwas höher reichend als rechts. Bei Lagewechsel ist die Dämpfung verschieblich. Doch ist die Aufhellung links unvollkommen. Im Stehen steigt die Dämpfungsgrenze an. Ausgesprochenes Undulationsgefühl, besonders stark nach dem Aufrichten.

Leber und Milz nicht vergrößert. Kein Fluor.

Per rectum fühlt man den Douglas vorgewölbt; keine Tumoren, keine Stränge.

Stuhl: geformt.

Urin: vermehrtes Indikan.

Im weiteren Verlauf der Beobachtung blieb der physikalische Befund am Abdomen durchaus unverändert. Undulation war bald mehr, bald weniger ausgesprochen, fehlte niemals ganz. Die Beweglichkeit der Dämpfungszone war zeitweise stärker.

Der Stuhl war meist angehalten, geformt, lehmfarben; 5 Tage lang wurden Abführmittel gereicht; es erfolgten flockige dünne Entleerungen; der objektive Befund am Abdomen blieb unbeeinflußt. Dadurch gewann die Diagnose einer tuberkulösen exsudativ-adhäsiven Peritonitis an Wahrscheinlichkeit. Da die bisher befolgte Therapie (Diät, Einreibungen mit Schmierseife und Unguent. cin.) ohne jeden Einfluß blieb, wurde am 3. Juni zur Laparotomie geschritten (Hofrat Lossen). Das Peritoneum wurde in der Linea alba in einer Ausdehnung von 5 cm geöffnet. Es fand sich keine Spur von Erguß. Das Bauchfell sowie die Därme waren völlig normal, glatt, dünn.

Die Wundheilung war komplikationslos. Es trat etwas Meteorismus auf. Der Bauchumfang stieg auf 63 cm.

Am 25. Juni wurde Patient entlassen. Gewichtszunahme in der letzten Woche 1150 g.

Später sahen wir das Kind noch zu wiederholten Malen; zuletzt im Februar 1904: es sah gesund und blühend aus, war bei gutem Ernährungszustand und frei von Beschwerden. Das Abdomen noch immer stark gewölbt; die unteren Abschnitte am stärksten ausgedehnt und etwas resistent. Deutliche Undulation. Umfang: 56 cm. Im Liegen absolute Dämpfung, begrenzt durch eine von der rechten Spina ant. sup. über den Nabel nach dem linken Rippenbogen ansteigende Linie. Im Stehen stellt sich ein annähernd horizontales Niveau her.

Stuhl im allgemeinen fest, ab und zu starke Durchfälle.

2. Fritz D., Kaufmannskind, Dürkheim. $5^1/_2$ Jahre alt. Eintrittstag: 14. November 1898.

Anamnese: Aus gesunder Familie. Normale Geburt und Entwicklung. Früher gesund.

Seit dem 2. Lebensjahr beständig rezidivierende Durchfälle, die ohne dauernden Erfolg diätetisch und medikamentös (Tannalbin) behandelt wurden. Seit $1^1/_2$ Jahren bemerken die Eltern abnorme Zunahme des Leibes. Nach reichlicher, dünner Entleerung ging öfter die Auftreibung etwas zurück. Letzte Durchfallperiode im August 1898.

Status praesens: in der Entwicklung stark zurückgebliebener Junge; welkes gelbliches Aussehen; müder Gesichtsausdruck; schlaffe Muskulatur, geringer Panniculus adiposus. Kein Fieber, Puls gegen 120. Haut trocken; Knochen zeigen rhachitische Veränderungen: einzelne Lymphdrüsen geschwollen. Zunge feucht, rein.

Zartes, akzidentelles Herzgeräusch. Lungengrenzen: vorn V. Rippe, hinten X. Brustwirbel.

Abdomen: abnorm ausgedehnt, im Stehen überhängend, weich, schmerzlos. Nabelumfang 59 cm. Keine abnormen Resistenzen. Deutliche Undulation und Fluktuation. Im unteren Teil des Abdomens absolut gedämpfter Schall; Grenze desselben im Liegen horizontal, d. h. nach oben konkav. Beim Aufrichten steigt sie an bis 2 Finger breit oberhalb Nabelhöhe. Bei rechter Seitenlage Aufhellung links; rechts langsame und unvollkommene Verschieblichkeit.

Urin: ohne pathologischen Befund. Stuhl: dickbreiig; in den nächsten Tagen zahlreiche, dünne Stühle; im übrigen der Befund ganz unverändert.

Am 25. November Laparotomie (Geh.-Rat Czerny). 6 cm langer Schnitt unterhalb des Nabels bis nahe an die Symphyse. Es finden sich nur Spuren von serösem Exsudat. Nichts auf Tuberkulose Verdächtiges. Die ödematös geschwollen aussehenden Därme werden abgesucht, eine verdächtige Stelle zur mikroskopischen Untersuchung exidiert. Der etwas adhärente Blinddarm wird gelöst, der Processus vermiformis exstirpiert. Naht. Reaktionslose Heilung.

In den folgenden Wochen mehrmals starke Durchfälle. Geringe

Gewichtszunahme. Objektiver Befund unverändert. Am 12. Dezember entlassen.

Januar 1904 berichtet der Vater, daß der Knabe seit der Entlassung vollständig geheilt sei und sich sehr gut entwickelt habe.

3. Elise F., Heizerskind, Walldorf, 9 Jahre alt. Eintrittstag 13. November 1900.

Anamnese: Familie des Vaters mit Tuberkulose belastet. Pat. hat 6 gesunde Geschwister.

Geburt normal. $^3/_4$ Jahr an der Brust ernährt. Im 1. Jahr kränklich. Laufen mit $1^1/_2$ Jahren.

1894 Masern. Seit 1895 langsam zunehmender Leibesumfang, schlechter Appetit, Durchfälle. Doch besuchte Pat. die Schule bis Mitte Oktober. Seither etwas Husten, allgemeine Mattigkeit. Stuhl in letzter Zeit geordnet.

Status praesens: Leidlich entwickelt, geringes Fettpolster, dürftige Muskulatur.

Temperatur 38° (Hautabszeß).

Puls: 128, ziemlich klein, weich.

Haut: blaß, trocken, welk. Lymphdrüsen: am Hals und in der Axilla palpabel. Schleimhäute blaß.

Geringer Hochstand des Zwerchfells; abklingende, zähfeuchte, grobe Bronchitis. Herz: ohne Besonderheit.

Abdomen: Symmetrische Auftreibung der unteren Partie. Nabelumfang 61 cm. Peristaltische Bewegungen auf Beklopfen. Wenig vermehrte Resistenz, keine Drüsentumoren fühlbar; schmerzlos.

Dämpfung bis in Nabelhöhe, die sich bei Lagewechsel in den Seiten aufhellt. Beim Stehen der Leib voller, die Dämpfungsgrenze ansteigend, horizontal. Deutliche Undulation.

Stuhl und Urin ohne Besonderheit.

Im Verlauf von 5 Wochen änderte sich der Abdominalbefund kaum, auch nicht auf Darreichung von Abführmitteln. Die Dämpfungszone meist unvollkommen verschieblich. Stuhl meist reichlich, lehmfarben oder salbenartig.

Am 18. Dezember Laparotomie (Hofrat Lossen). Eröffnung in der Linea alba im Bereich der Dämpfung. Es entleeren sich nur einige Tropfen Flüssigkeit. Peritoneum unverändert, keine Adhäsionen. — Naht.

In den folgenden Tagen bei sehr knapper Kost und leidlichen Entleerungen, der Leib entschieden dünner. Doch besteht Dämpfung der abhängigen Teile fort. — 1 kg Gewichtsverlust.

Am 16. Januar entlassen. Weitere Nachrichten fehlen.

4. Anna W., Schmiedskind, Kirchheim, 8 Jahre alt. Eintrittstag 18. August 1897.

Anamnese: Tuberkulose in der Familie der Mutter. Pat. war früher immer gesund aber von jeher zart und mager.

Angeblich seit 10 Tagen Appetitlosigkeit; Dickerwerden des Leibes. Nachts Schweiße. Kein Fieber, kein Leibschmerz. Starke Abmagerung.

Status praesens: Ordentlich entwickelt; dürftiger Ernährungszustand.

Temperatur: Remittierendes Fieber bis zu 39,7°. Puls: 120—130.

Haut bräunlich, in Falten abhebbar. Muskulatur dürftig, multiple Lymphdrüsenschwellungen.

Schleimhäute blaß; Zunge belegt; Rhagaden an der Nase.

Knochen nicht rhachitisch. Ektatische Venen an Brust und Bauch.

Sichtbare Herzpulsationen im II.—IV. Interkostalraum. Grenzen: rechter Sternalrand, II. Interkostalraum, Mamillarlinie. 1. Ton an der Spitze dumpf, 2. Pulmonalton akzentuiert. Geringer Hochstand des Zwerchfelles. Lungen ohne Besonderheit.

Abdomen: gleichmäßig aufgetrieben. Nabelumfang 66 cm Kein Palpationsschmerz, keine Knoten oder Stränge fühlbar. Vermehrte Resistenz; mäßig deutliche Undulation. 3 Finger breite nach oben halbkreisförmig begrenzte Dämpfung, die in Seitenlage vollständig verschieblich ist, im Stehen bis Nabelhöhe anwächst.

Leber und Milz nicht fühlbar. Stuhl und Urin ohne Besonderheit.

Am 22. August in der linken Pleurahöhle kleines, klares Exsudat.

24. August. Laparotomie (Hofrat Lossen). 6 cm langer Schnitt in der Linea alba dicht unterhalb des Nabels. Im Peritonealraum nirgends flüssiges Exsudat. Das Peritoneum stellenweise verdickt; keine Knötchen. Därme zum Teil durch fibröse Stränge verwachsen. Einige davon werden stumpf gelöst.

8 Tage nach der Operation fand sich im Liegen keine Dämpfung. Erst nach und nach trat dieselbe wieder auf. Am 11. Oktober wurde Patient geheilt entlassen.

Im Januar 1904 schreibt der Vater, daß es dem Kinde seit jener Zeit vollständig gut gehe.

5. Anna K., Schlosserskind, Heidelberg, 4 Jahre alt. Eintrittstag: 14. April 1903.

Anamnese: Von mütterlicher Seite schwer mit Tuberkulose belastet; 2 gesunde Geschwister.

Normale Geburt, 5 Monate an der Brust ernährt; etwas verzögerte Entwicklung. 1901 Keuchhusten, 1902 Masern. Seither kränklich; öfter Erbrechen und Durchfall; Abmagerung, Müdigkeit, Husten.

Status praesens: Sehr klein, körperlich unentwickelt. Leidlicher Ernährungszustand bei Zeichen mäßiger Abmagerung. Körpergewicht 9100 g. Remittierendes Fieber mit abendlichen Spitzen bis 39°; Puls 80, kräftig, regelmäßig.

Haut trocken, schlaff. Etwas anämisch. Conjunctivitis phlyctaenulosa. Zunge rein. Rhachitische Knochenveränderungen.

Geringer Hochstand des Zwerchfells. Zähfeuchte Bronchitis mit vorwiegender Lokalisation im rechten Oberlappen.

Abdomen stark aufgetrieben, beim Liegen seitlich, beim Stehen vorn überragend; weich, schmerzlos. Undeutliches Undulationsgefühl, Schwappen. Horizontale, (nach oben konkav begrenzte) Dämpfung der abhängigen Teile bis 3 cm unterhalb Nabelhöhe; die Dämpfung ist bei Lagewechsel ziemlich gut verschieblich, steigt im Stehen zu Nabelhöhe an.

Stuhl geformt; Urin ohne besonderen Befund.

Bis zum 8. Mai wurde Patient in der Klinik beobachtet. Der Abdominalbefund wechselte stark. Unter diätetischer Behandlung wurde der Leib kleiner, die Dämpfung ging zurück, stieg aber oft unvermutet wieder zur alten Höhe an.

Wiederaufnahme am 21. Oktober. Patient litt seit 3 Wochen an Durchfall, hatte 6—8 dünne, stark schleimige Stühle pro Tag, mehrmals Blutbeimengungen. Leibschmerzen, Stuhldrang.

Status praesens: Fieberlos, leichte Bronchitis. Der Abdominalbefund genau wie vor 5 Monaten. Etwas unregelmäßig begrenzte, ziemlich verschiebliche Dämpfung der Unterbauchgegend bis in Nabelhöhe. Dieselbe bleibt trotz Abführmitteln in etwas veränderter Form und Größe in den nächsten Wochen bestehen; ihr Verhalten wird genauer auf Seite 300 dargestellt. Im Stehen wird Undulation vorgetäuscht. Stühle dünn, schleimig, keine Tuberkelbazillen.

Es stellten sich im weiteren Verlauf schwerere Erscheinungen von seiten der Lungen und Fieber ein, so daß eine Lungentuberkulose angenommen wurde.

29. Oktober trat Ikterus auf, der nach 8 Tagen verschwand.

27. November beginnende meningitische Zeichen, die bald in den Vordergrund treten.

Am 18. Dezember Exitus. (Das Sektionsergebnis auf Seite 305.)

6. Maria R., Arbeiterskind, Wieblingen, 4 Jahre alt. Eintrittstag: 20. Oktober 1903.

Anamnese: Vater lungenkrank, Mutter und deren Familie gesund.

Patient ist einziges Kind, wurde $^1/_4$ Jahr von der Mutter gestillt, soll sich sehr gut und rasch entwickelt haben. Seit Beginn des 2. Lebensjahres erhielt Patient gemischte Kost ohne Auswahl und soll auffallend viel gegessen haben. Bisher keine ernstliche Erkrankung. Seit längerer Zeit fällt Dickwerden des Bauches auf. Vor 6 Wochen Gelbsucht. Seither ist der Leib neuerdings stark gewachsen und hart geworden. Patient soll mehrmals vorübergehend an Durchfall gelitten haben. Öfter Leibschmerzen; Appetitlosigkeit. Vom Arzt eingewiesen mit der Diagnose: tuberkulöse Peritonitis.

Status praesens: Kleines, mäßig genährtes Kind; etwas anämisch, fieberfrei. Puls 130, klein. Zunge dünn belegt. Keine Rhachitis.

Hochstand des Zwerchfells, geringe zähfeuchte Bronchitis.

Abdomen: stark gewölbt, symmetrisch aufgetrieben. Undeutliche Venenzeichnungen in den unteren Teilen der Bauchhaut. Bauchdecken gespannt, gleichmäßig vermehrte Resistenz, keine Tumoren fühlbar. Ausgesprochene Undulation. Im Liegen beginnt fingerbreit unter dem Nabel absolute Dämpfung mit quer gegen die Darmbeinschaufel verlaufender Grenze. Bei Lagewechsel in den Seiten langsame Aufhellung. Im Stehen steigt die Dämpfung um 3 cm an. Oberhalb laute Tympanie, die die Leber größtenteils überlagert.

Im Urin starker Indikangehalt.

Stuhl dickbreiig, grau, glänzend. Mikroskopisch mit Fettröpfchen übersät, die beim Erwärmen deutlicher und größer werden.

Am nächsten Tag war der Abominalbefund vollkommen verändert: der ganze Leib weich, eindrückbar, keine Undulation, überall tympanitischer Schall. Im weiteren Verlaufe der Beobachtung trat die Dämpfung in verschiedener Gestalt und Größe immer wieder auf; sie war durchweg abends deutlicher als in der Frühe. Die Stühle erhielten unter fettarmer Diät normales Aussehen; es bestand meist Neigung zu Obstipation.

Entlassung am 8. November 1903.

7. Felix L., Handwerkerskind, Friedrichsfeld, $2^1/_2$ Jahre alt. Eintrittstag: 20. Oktober 1903.

Anamnese: Aus tuberkulöser Familie. 6 gesunde Geschwister.

Patient ist 7. Kind; war bei der Geburt groß und kräftig. Erhielt einige Monate lang die Mutterbrust, dann Kuhmilch, mit 1 Jahr gemischte Kost am Tisch.

Litt von jeher an Erbrechen und Durchfall. Seit Herbst 1902 leidendes, schlechtes Aussehen, Abmagerung. Seit 8 Wochen wieder schwerer Darmkatarrh, der mit Medizin und Kufeke's Mehl behandelt wurde. Schon lange ist der Leib dick. Laufen und Sprechen hat Patient wieder verlernt. Stuhl immer dünn, sehr häufig.

Status praesens: Schlecht entwickeltes, kachektisch und anämisch aussehendes Kind; matt, teilnahmlos. Fieberfrei. Puls 92, klein. Rhachitischer Knochenbau, geringe Drüsenschwellungen. Zunge dünn belegt.

Herz und Lunge normal.

Abdomen: Vergrößert, seitlich vorgewölbt, Diastase der Rekti; Darmkonturen sichtbar; weich, keine Tumoren, keine Undulation. In der unteren Hälfte des Bauches eine Dämpfungszone, die von einer Spina iliaca zur anderen über den Nabel zieht. In den Seiten tympanitischer Beiklang; beträchtliche Verschieblichkeit bei Lagewechsel; im Stehen nicht wesentlich ansteigend. Milz und Leber nicht vergrößert.

Die Dämpfung verhielt sich in den folgenden Tagen wechselnd.

Die Stuhlentleerungen waren vermehrt, meist etwas dünn, sehr massig, anfangs glänzend, fettig, später mehrmals schleimig.

Am 9. November Entlassung; die Dämpfung war in den letzten Tagen verschwunden, der Stuhl geformt.

Allen beschriebenen Fällen gemeinsam ist ein Abdominalbefund, der an Aszites, insbesondere an die mehr oder weniger frei beweglichen, flüssigen Exsudate bei tuberkulöser Peritonitis erinnert, dem aber, wie durch Operation und Autopsie erwiesen ist, ein ganz anderes anatomisches Substrat zugrunde liegt. Aber nicht bloß im Abdominalbefund herrscht bei den mitgeteilten Fällen Übereinstimmung: sie bieten auch weiterhin im klinischen Bild und — wie später gezeigt werden soll — in Ätiologie und Pathogenese weitgehende Analogien und scheiden durch solche aus den bekannten Zuständen aus. Wir sind geneigt, ihnen den Wert eines eigenen Krankheitsbildes beizulegen. Wie sich dasselbe klinisch und speziell diagnostisch umgrenzt, soll zunächst gezeigt werden.

Befallen waren vorwiegend ältere Kinder, jedenfalls Kinder jenseits des Säuglingsalters. Der jüngste unserer Kranken war $2^1/_2$ Jahre alt, der älteste 9 Jahre. Das Durchschnittsalter ist ca. 6 Jahre. Mädchen überwiegen in unserem Material stark.

Die Anamnese, unvollkommen und unzuverlässig wie sie bei Kindern durchweg ist, bietet stets dasselbe, in den einigermaßen sicheren Angaben übereinstimmende Bild: im Anschluß an kontinuierliche, intermittierende und rezidivierende Durchfälle von monate- und jahrelanger Dauer beginnt eine allmähliche Volumzunahme des Abdomens, die schließlich beunruhigt und die bis dahin vernachlässigten Kranken zum Arzt führt. Mitunter erhält man Angaben, die auf Überfütterung als erste Schädlichkeit hinweisen. Meistens waren die Durchfälle gar nicht oder höchst unzweckmäßig mit Stopfmitteln und Mehlen behandelt worden.

Das Allgemeinbefinden der erkrankten Kinder hat durchweg schwer gelitten; die meisten von ihnen sind schwächliche, elende Wesen von mattem, abgezehrten Aussehen in dürftigem Ernährungszustand, häufig extrem abgemagert. Manche von ihnen sind außerdem durch Rhachitis im Wachstum zurückgeblieben und deformiert oder tragen Zeichen anderer komplizierender Krankheiten. Pakete geschwollener Lymphdrüsen, tuberkulöse Knochenaffektionen, der Tuberkulose verdächtige Befunde auf den Lungen weisen oft direkt auf eine analoge Natur der Abdominalerkrankung hin. Fieber besteht in der Regel nicht, ausgesprochene subjektive Beschwerden pflegen zu fehlen oder es wird ab und zu über Leibschmerzen geklagt.

Mit dem abgemagerten, welken Aussehen des übrigen Körpers kontrastiert um so mehr das aufgetriebene, gespannte, unförmliche Abdomen. Über ihm ist die Haut öfter gespannt, glänzend oder

schilfernd, der Nabel verstrichen. Venenzüge zeichnen sich auf der blassen Haut ab. Beim Stehen hängt der Bauch nicht selten vornüber und bildet hier und da die bekannte quere Hautfalte über der Symphyse. Bei der Betastung ist das Abdomen ballonartig gespannt und elastisch, das Resistenzgefühl häufig in den unteren Teilen vermehrt, besonders in aufrechter Stellung. In anderen Fällen aber, ja sogar bei demselben Patienten zu anderer Zeit, ist der Abdominalbefund ein anderer: der Bauch ist nur mäßig aufgetrieben, die Decken sind schlaff und lassen Darmkonturen sich abzeichnen. Bei Bewegungen fällt der Leib mit schwappender Bewegung zur Seite. In diesem Zustand ist das Abdomen für die Palpation weich-elastisch, in den unteren Partien häufig von einer ganz eigentümlichen teigig-weichen Resistenz. Bisweilen kann Plätschern wahrgenommen werden.

Undulation kann in beiden Fällen vorhanden sein. Wir fanden dieses Symptom bei immer wiederholter Untersuchung unserer Kranken in allen Graden der Ausprägung. Den deutlichsten, kürzesten Wellenanschlag erhält man bei symmetrischen Dämpfungen von beträchtlicher Größe bei gleichzeitig erheblicher Spannung der Bauchdecken. Letzteres ist wohl der Grund, weshalb das Symptom auch bei im Liegen schon großen Dämpfungen beim Aufrichten deutlicher wird. Die Undulation kann in diesen Fällen so absolut charakteristisch ausgesprochen sein, daß sie sich in keiner Weise von der bei wahrem Aszites vorkommenden unterscheidet. Es ist ja auch gar nicht einzusehen, weshalb eine mehr oder weniger homogene, reichliche Flüssigkeitsmenge, die nur durch nachgiebige, membranöse Septen sozusagen getrennt ist, eine erzeugte Wellenbewegung nicht fortleiten sollte. Die Undulation kann aber auch vollständig fehlen. Zwischen diesen Extremen liegen zahlreiche Zwischenstufen: sie kann schwach, träge, nur eben angedeutet oder merkbar vorgetäuscht sein. Das fortgeleitete Erzittern der schlaffen Bauchdecken und das eigentliche Schwappen lassen sich von der wahren Undulation bei einiger Übung mit großer Sicherheit unterscheiden. Die Fortleitung einer gesetzten Flüssigkeitswelle ist viel rascher, ihr Anschlag viel kürzer und klopfender als das Andrängen der schwerer beweglichen Gewebsmassen und ihres vielleicht nicht homogen flüssigen Inhaltes. Die wahre Flüssigkeitswelle wird mit der Handfläche am deutlichsten wahrgenommen. Die Fortleitung von Bewegungen der Bauchdecken dagegen empfindet die dem Ausgangspunkt der Bewegung benach-

barte Kante der Hand am deutlichsten. Man tut gut, dem Symptom der Undulation nicht zu unbeschränkten Wert beizumessen.

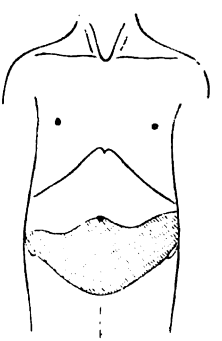
Wertvolleren Aufschluß geben die Schallverhältnisse: sie halten sich bei unseren Fällen von Pseudoaszites durchaus an kein Schema, sondern wechseln nicht nur von Fall zu Fall, sondern bei ein und demselben Patienten von Tag zu Tag und erhalten eben durch diese Unbeständigkeit differentialdiagnostische Bedeutung. Man findet zunächst Dämpfungen, die denen bei freiem Aszites in jeder Hinsicht entsprechen: eine Region absolut oder stark gedämpften Schalles beginnt in verschiedener Höhe, häufig oberhalb des Nabels und nimmt den ganzen unteren Abschnitt des Bauches ein. Die obere Begrenzungslinie steigt in den Seiten an und entspricht einem horizontalen Flüssigkeitsspiegel. Die Dämpfung ist bei Lagewechsel verschieblich, ganz besonders pflegt sie beim Aufrichten des Patienten vorne anzusteigen; sie senkt sich nach den tiefsten Teilen mit der Tendenz, ein horizontales Niveau zu bilden.

In anderen Fällen ist die Begrenzung unregelmäßiger. Man findet sie häufig nach oben konvex oder auf der einen Seite ansteigend, auf der anderen absinkend; oder man erhält in den Seiten tympanitischen Beiklang. Auch die Beweglichkeit der Dämpfungszone kann verlangsamt oder eingeschränkt sein oder auch gänzlich fehlen.

Wir geben im folgenden die schematischen Zeichnungen der Dämpfungsfiguren zu verschiedenen Zeiten bei demselben Patienten wieder:

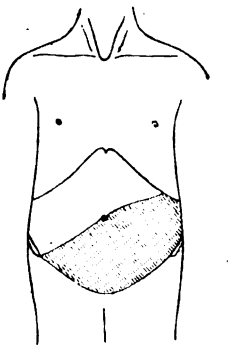
Schematische Zeichnungen der Dämpfungszonen zu verschiedenen Zeiten beim Patienten Anna R. (Nr. 5).
(Perkussion im Liegen mit leicht erhöhtem Oberkörper. Grenzen absoluter Dämpfung bei oberflächlicher Perkussion.)
Punktierte Linien bezeichnen das Verhalten der Dämpfungsgrenze in aufrechter Stellung.

Fig. 1.



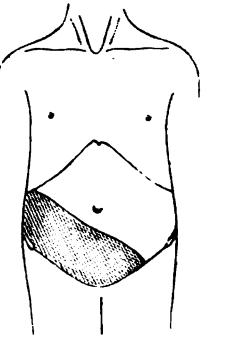
29. Sept. abends. In beiden Seiten leicht tympanitischer Beiklang. Bei rechter Seitenl. links Aufhellung.

Fig. 2.



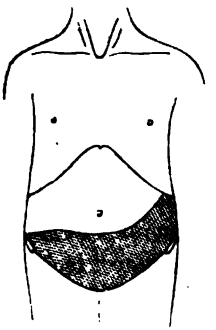
30. Sept. abends. In rechter Seitenlage fast unverändert.

Fig. 3.



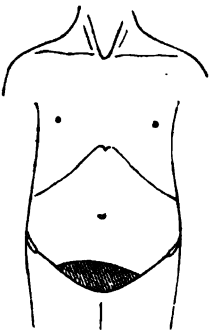
1. Okt. abends. Bei linker Seitenlage rechts Aufhellung.

Fig. 4.



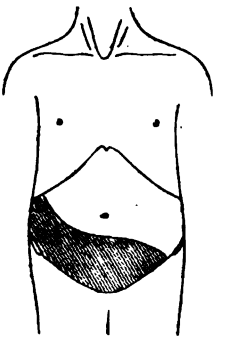
5. Okt. abends. Beiderseitige Dämpfungen etwas verschieblich.

Fig. 5.



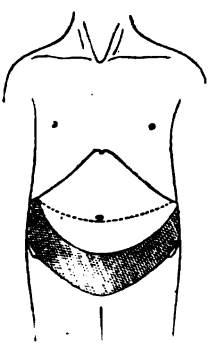
7. Okt. morgens. Vorausgegangen mehrere reichliche dünne Entleerungen und 1 Hungertag. Im Stehen geringer Anstieg.

Fig. 6.



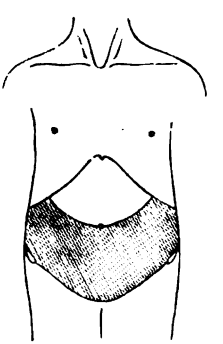
7. Okt. abends. Keine Verschieblichkeit nachweisbar.

Fig. 7.



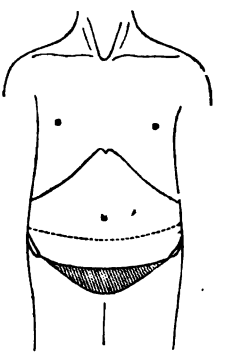
9. Okt. abends. Seitliche Dämpfungen nicht verschieblich.

Fig. 8.



15. Okt. abends. Undulation u. Plätschern. Beiderseits die Dämpfungszone beim Umlagern aufgehellt.

Fig. 9.



24. Okt. abends.

Aus dem oben Dargestellten geht hervor, daß die Erkennung unserer Formen von Pseudoaszites vorwiegend an dem Punkte schwierig wird, wo es sich darum handelt, sie von chronisch-peritonitischen Exsudaten, insbesondere von der Tuberkulose des Bauchfells abzuscheiden. Auf diese differential-diagnostische Frage soll deshalb noch kurz eingetreten werden.

Wenn schon die ganz allmähliche Entwicklung der auffallendsten objektiven Veränderungen in beiden Fällen fast absolut identisch sein kann, so können doch gewisse anamnestische Daten mit Erfolg zur Diagnose herbeigezogen werden: Fieber — und seien

es auch nur vereinzelte abendliche Temperatursteigerungen — stärkere, anhaltende Schmerzen, ununterbrochene langsame Verschlimmerung des Zustandes deuten eher auf Peritonitis hin. Wechsel der Erscheinungen, vorübergehender Nachlaß und schubweise Verschlimmerung sind bei Pseudoaszites häufiger. Vor allem aber hat man sich nach weiter zurückliegenden Durchfallsperioden zu erkundigen. Solche pflegen der Ausbildung des Pseudoaszites voranzugehen und neue Exazerbationen einzuleiten. Auch die Art der Durchfälle ist in ausgeprägten Fällen verschieden: bei Peritonitis tuberculosa wenige, einfach dünne Entleerungen, bei chronischer Enteritis mit darauf folgendem Pseudoaszites zahlreiche, oft auffallend reichliche Stühle mit schwereren katarrhalischen Erscheinungen.

Bei der Beurteilung des objektiven Befundes genügt die Kenntnis der beschriebenen Zustände um voreilige Diagnosen zu vermeiden. Insbesondere lege man dem Symptom der Undulation nicht zu viel Gewicht bei. Das für zystische Tumoren von Eichhorst[1]) geltend gemachte Verhalten des Wellenschlags scheint im selben Sinn für unsere Zustände verwertbar: im Gegensatz zum wahren Aszites fehlt das Symptom oberhalb der Dämpfungsgrenze. Jede Asymmetrie dieser letzteren, jede Einschränkung der Verschieblichkeit macht weiterhin ein freies Exsudat unwahrscheinlich, wenn schon auch ganz lokalisierte Adhäsionen einzelner Schlingen sie verursachen können. Die Beweglichkeit der Dämpfung kann bei tuberkulöser Peritonitis beeinträchtigt sein und ist es sehr häufig bei unseren Fällen von Pseudoaszites. Man tut gut, auch in starker Beckenhochlagerung zu untersuchen. Die Dämpfung über der Symphyse pflegt dabei, wenn sie auf Darmfüllung beruht, nicht zu verschwinden, wohl weil die gefüllten Schlingen nicht wie ein freier Erguß zwischen den Spalten der gasgefüllten Därme versickern können. Die Abgrenzung gegen abgesackte Exsudate ergibt sich nur aus dem auffallenden Wechsel im Laufe der Beobachtung. Ein Exsudat (auch ein freies), kann wohl innerhalb von Tagen etwas größer oder kleiner erscheinen, besonders wenn sich seiner Kontur gefüllte Darmschlingen anlegen. Für den Pseudoaszites ist der Wechsel der Erscheinungen pathognomonisch. Man wird denselben durch wiederholte Darreichung von Abführmitteln bei gleichzeitiger, knapper Nahrungszufuhr herbeizuführen trachten. Regelmäßige Aufzeichnung der Grenzen ist ein Hilfsmittel von nicht zu unterschätzender Bedeutung.

1) H. Eichhorst, Lehrbuch der Diagnostik.

Die Untersuchung per rectum wird Positives wohl nur da leisten, wo man durch palpable Tumoren oder Stränge einen Anhalt für Tuberkulose gewinnt. Im übrigen findet man eben im einen wie im anderen Fall den Douglas elastisch vorgewölbt.

Das Verhalten der Entleerungen bietet ebenfalls keine wesentlichen Anhaltspunkte. Da wie dort kann Indikan im Urin vermehrt sein. Diarrhöen brauchen, insbesondere beim Pseudoaszites, nicht vorhanden zu sein. Nach vorausgegangenen Durchfällen kann ein Stadium eintreten, wo eher Neigung zu Obstipation besteht. Auffallend häufig fanden wir bei unseren Patienten graue, acholische, fettglänzende, salbige Stühle; ein weiterer Beweis, wie wenig Bedeutung diesem von Berggrün und Katz[1]) beschriebenen Symptom für die Diagnose der Peritonitis tuberculosa zukommt.

Palpatorische und perkussorische Erscheinungen, die denen bei Aszites gleichen, sind das auffälligste und regelmäßigste Symptom bei den beschriebenen Krankheitszuständen. Die Frage, wodurch dieselben bedingt sind, ist an Hand unseres Materials leicht zu beantworten. Operations- und Obduktionsbefunde haben festgestellt, daß freie Flüssigkeit im Bauchraume fehlte. In der Mehrzahl der Fälle fand sich das Peritoneum überhaupt intakt. Feste oder zystische Tumoren wurden nicht gefunden. Da in allen Fällen das Abdomen an Umfang vergrößert war, können leere Darmschlingen im Sinne Müller's die Dämpfungen nicht bedingt haben, ganz abgesehen davon, daß regelmäßige Nahrungsaufnahme stattfand. Füllung des Darmes mit festen Massen pflegt unregelmäßige, zirkumskripte Dämpfungen zu machen und bietet bei der Palpation tumorartige Resistenzen. Bei bestehenden Durchfällen ist aber an diese Ätiologie überhaupt nicht zu denken. Schließlich weist die so häufig bestehende Undulation direkt und sicher auf Flüssigkeit hin. Kein Zweifel also: Dämpfung und zugehörige Symptome waren in unseren Fällen durch flüssigen Darminhalt bedingt.

Damit entstehen neue Fragen. Welche Darmteile enthielten abnorme Inhaltsmengen? Die Dämpfung fand sich durchweg über der Symphyse nachweisbar und hier meist am intensivsten. Hier

---

1) Berggrün u. Katz, Wiener klin. Wochenschrift 1891 Nr. IV.

können wir uns nur Dünndarmschlingen, vorzüglich Ileumteile gelagert denken. An den seitlichen Dämpfungen kann wohl Dickdarminhalt mitgewirkt haben; ja unter abnormen Mensenterialverhältnissen — von denen noch die Rede sein soll — kann auch ein gesenktes und gefülltes Colon transversum sich zu der in der Unterbauchgegend entstandenen Dämpfung addieren. Flüssiger Koloninhalt muß bei den zahlreichen Fällen mit Diarrhöen sowieso angenommen werden

Da aber das normale Abdomen auch bei reichlicher Nahrungsaufnahme vorwiegend tympanitischen Schall gibt, entsteht weiter die Frage, ob unter abnormen Verhältnissen größere Darmabschnitte ganz vorwiegend oder ausschließlich mit flüssigem Inhalt gefüllt sein können. Daß dies möglich ist, ist uns von der Cholera asiatica her geläufig. Dort verbindet sich eine massenhafte Sekretion in den Darm mit fast ausschließlicher Aufnahme von Flüssigkeit per os. Der größte Teil dieses Materials enthält zersetzbare, gasbildende Stoffe in nicht nennenswerten Mengen. Mit einer derart verminderten Gasbildung dürfen wir bei Fällen von chronischer Enteritis nicht rechnen. Wir können bloß aus der Beschaffenheit der Fäces vermuten, daß ein Teil der Ingesta (z. B. Fett) unvollkommen — nicht bis zur Bildung gasförmiger Spaltungsprodukte — verdaut wird. Wir können auch die Sekretion in den Darm als vermehrt, die Resorption von Wasser vielleicht als vermindert voraussetzen. Daß im größeren Teil des Dünndarmes Gase überhaupt fehlen, ist jedoch ganz unwahrscheinlich. Auch die hypothetische Annahme, daß die Gase den geschädigten Darm rascher passieren als der übrige Inhalt, führt uns kaum weiter.

Die Erklärung liegt wohl weniger in dem Mengenverhältnis der beiden Bestandteile als in ihrer räumlichen Verteilung. Damit steht die Beobachtung im besten Einklang, daß in den mitgeteilten Fällen oberhalb der Dämpfungsgrenze nicht nur hohe und laute Tympanie bestand, sondern das Abdomen häufig durch den Gasdruck prall gespannt erschien.

Wir möchten glauben, daß sich in unseren Fällen die jeweilen mit flüssigem Inhalt gefüllten Abschnitte der Darmschlingen, ja ganze solche Schlingen nach den tiefst gelegenen Teilen der Bauchhöhle senkten. Vielleicht ist die im Gefolge chronischer Darmkatarrhe leicht auftretende motorische Schwäche des Darmes, wie sie gerade bei Kindern so häufig beobachtet wird, an dem Liegenbleiben größerer Inhaltsmengen in abhängigen Schlingen beteiligt und die Fortbewegung des Darminhaltes überhaupt erschwert und

verlangsamt. Adhäsionen der Peritonealblätter, peritonitische Stränge können bekanntlich im selben Sinne wirksam sein und waren es vielleicht in unserem Falle Nr. 4.

Man könnte somit zu der Ansicht neigen, daß es sich um eine Stauung des Darminhaltes handelte und Stuhlentleerung — wie beim Überlaufen eines gefüllten Gefäßes — nur in dem Maße erfolgte, als von oben neuer Inhalt nachrückt.

Wir haben versucht, dieser Frage experimentell beizukommen; die Resultate sind zweifelhaft geblieben; wir sind nicht geneigt, Schlüsse daraus zu ziehen, um so mehr, als über die physiologische Dauer der Darmpassage beim Menschen wenig bekannt ist.

Den Kranken wurde zu bestimmter Zeit ein Quantum pulverisierter Kohle per os zugeführt und die Zeit bis zu deren Erscheinen im Stuhl beobachtet. Das Resultat war: die Kohle erschien jeweilen schon im 1. oder 2. Stuhl nach der Verabreichung und zwar nach einer Frist von 12—19 Stunden. Im Gegensatz zu unseren Erfahrungen bei zahlreichen Stoffwechselversuchen bei anderen Patienten fiel auf, daß die Kohle über mehrere folgende Stühle verzettelt erschien.

Wesentlich für das Zustandekommen der ungewöhnlich ausgeprägten Sedimentierung der Darmschlingen scheint uns vor allem ein weiterer Umstand zu sein. Lange bevor wir Gelegenheit hatten, uns durch den Augenschein davon zu überzeugen, hatten wir vermutet, daß die seltsame Erscheinung ihr anatomisches Substrat in einer abnormen Mesenterialanheftung haben könnte.

Darauf wiesen schon die Analogien hin, die unsere Zustände mit dem Bild der Enteroptose verbinden: zu Zeiten verminderter Füllung und Spannung des Abdomens sahen wir mitunter den typischen Hängebauch, die schlaffen Bauchdecken, Atrophie der Bauchmuskeln und Diastase der Recti gleichzeitig mit der weichen, meteoristischen Auftreibung der Därme. Dabei fiel ein Herabsinken der großen Unterleibsdrüsen nicht auf.

Von der Schnittwunde einer Probelaparotomie aus ließ sich über das Verhalten des Mesenteriums kein Urteil gewinnen. Erst bei der Autopsie des Falles Nr. 5 (das Kind starb an tuberkulöser Meningitis) sahen wir unsere Vermutungen in unerwartetem Maße bestätigt. Leider ließ sich über die Füllungsverhältnisse der Darmteile kein Urteil gewinnen; Patient hatte seit 1 Woche kaum mehr Nahrung zu sich genommen und beständig erbrochen. Die Dämpfung im Abdomen war vollständig verschwunden.

Der Autopsiebefund war kurz folgender:

Tuberkulöse Meningitis, Tuberkelknötchen verschiedener Größe auf

den Pleuren; ausgedehnte tuberkulöse Zerstörung beider Lungen. Miliare Tuberkel in Niere und Milz.

Im Peritonealsack keine Flüssigkeit. Keine Verwachsungen der Därme untereinander oder mit dem Peritoneum parietale. Keine Tuberkelknötchen im Peritoneum, keine im großen Netz. An einigen Stellen sieht man quergestellte (tuberkulöse) Geschwüre durch die Darmwand schimmern. In der Lagerung der Därme zunächst nichts Auffallendes: Jejunum mehr nach links oben, Ileum nach rechts unten gelagert. Beim Vorziehen der Därme fällt sofort deren abnorm langes Mesenterium auf. Bündel von Ileumschlingen lassen sich herausheben und ohne jeden Zug bis in die Mitte der Oberschenkel legen. Noch unverkennbarer wird die Abnormität der Mesenterialanheftung jedoch durch das Verhalten des Dickdarmes: das Cöcum läßt sich ohne weiteres in die linke Fossa iliaca legen. Es besitzt ein Mesenterium von 17 cm Länge am freien Rande gemessen. Die Flexur ist durch ein 10 cm langes Mesenterium ebenfalls ganz abnorm beweglich. Die Länge des Dünndarmmesenteriums von der Flexura duodeno-jejunalis aus radiär nach dem Darm hin gemessen beträgt an beliebig gewählten Schlingen 12, 16, 17, 18, 20, 22 cm. Das alles bei einem Kind von der Größe eines 2—3jährigen.

Daß so lose befestigte Därme in vollem Zustand nach unten sinken, erscheint durchaus verständlich.

Auf den gewonnenen klinischen und anatomischen Grundlagen läßt sich die Pathogenese dieser Formen von Pseudoaszites mit großer Wahrscheinlichkeit aufbauen. Man wird sich davor zu hüten haben, primäre und sekundäre Zustände zu vermengen. Wir halten folgenden Gang für den einleuchtendsten:

Bei Kindern jenseits des Säuglingsalters kommt es durch chronische, rezidivierende Enteritiden zu der wohlbekannten Auftreibung des Leibes, die ihre klassische Form im rhachitischen Trommelbauch findet. Auch bei mehreren unserer Patienten mag Rhachitis den Zustand mit beeinflußt haben. Wir haben Ursache, die Überfütterung in einer Anzahl von Fällen als primäre Schädigung zu betrachten. In anderen Fällen ist wohl die beliebte Methode, jeden Durchfall von Anbeginn an durch Stopfmittel und große Massen von Mehl zu stillen, der Ausgangspunkt weiterer Schädlichkeiten gewesen. Nimmt hernach die Auftreibung des Bauches ab, so werden die Bauchdecken schlaff und es kann zur Ausbildung eines eigentlichen Hängebauches

kommen. Die ihrer physiologischen Stütze beraubten Därme sinken der Schwere folgend abwärts und ziehen dabei ihr Mesenterium aus. Es ist wohl kein bloßer Zufall, daß alle unsere Patienten beim Auftreten der Krankheit schon laufen konnten. Durch die aufrechte Stellung muß das Zustandekommen einer Senkung und die Entstehung des Hängebauches wesentlich gefördert werden. Überlastung des geschädigten Darmes mit unzweckmäßiger und vor allem zu massiger Kost muß den Circulus vitiosus schließen. In den gesenkten, atonischen Darmschlingen bleibt flüssiger Darminhalt in abnormer Masse liegen. So kommt es zu den beschriebenen Zuständen schwerer, rezidivierender Verdauungsstörungen, die den eigentümlichen physikalischen Befund des Pseudoaszites geben können und die gleichzeitig das Allgemeinbefinden so schwer schädigen, daß auch hierdurch der Verdacht auf Tuberkulose des Peritoneums nahegelegt wird.

XVII.

Aus der medizinischen Poliklinik zu Jena.
(Direktor: Prof. Dr. Matthes.)

Über die Viskosität des menschlichen Blutes bei Schwitzprozeduren.

Von

Privatdozent **Dr. Felix Lommel,**
I. Assistent.

Die Einwirkung wärmestauender Verfahren, z. B. des Heißluftbades, des Heißwasserbades auf die Blutbeschaffenheit und die Mechanik des Kreislaufs ist trotz zahlreicher Untersuchungen[1]) in vielen Punkten noch durchaus nicht geklärt. Von einzelnen Faktoren, deren Verhalten bei den genannten Prozeduren geprüft wurden, seien besonders genannt der Blutdruck, ferner das spezifische Gewicht des Blutes und die Verteilung der körperlichen Elemente im Blut.

Während die Angaben in der Literatur über Beeinflussung des Blutdruckes durch Kälteeinwirkung übereinstimmen, widersprechen sich die Angaben zuverlässiger Autoren über den Einfluß wärmestauender Verfahren auf das auffälligste. Um nur einige davon zu nennen, so sah Kluge unter Quincke's Leitung in und nach Dampf- und Heißluftbädern ein Absinken und zwar bereits vor oder gleichzeitig mit dem Schweißausbruch; Grefberg und andere fanden, daß der Herabsetzung des Druckes eine Steigerung vorausging; endlich fanden Kumigama in der Münchener und O. Müller in der Leipziger Klinik daß, wenigstens bei gesundem Herzen, stets anhaltende Blutdrucksteigerungen die Folge von Schwitzprozeduren waren. Nicht minder widersprechen sich die nach solchen Eingriffen erhobenen Befunde über die Blutzusammen-

1) Vollständige Literaturangaben s. bei Matthes, klin. Hydrotherapie. II. Aufl. S. 38 ff.

setzung, wie sie durch Zählung der Formelemente, durch Bestimmung des Hämoglobingehaltes und des spezifischen Gewichtes erhoben wurden. Die einen Autoren fanden Herabsetzungen, die anderen Erhöhungen dieser Werte. Von zahlreichen Untersuchungen sei wiederum nur die letzte angeführt: Krebs und Mayer fanden nach Schwitzen in Heißluftbädern in der Mehrzahl der Fälle eine mäßige Leukozytose, eine Zunahme des Hämoglobingehaltes und des spezifischen Gewichts, in einer Minderzahl aber das Gegenteil. Wärmestauung durch heiße Wasserbäder hatte dagegen meist eine negative Schwankung der erwähnten Faktoren zur Folge.

Auch die zur Erklärung der Blutveränderungen aufgestellten Theorien stehen sich noch unausgeglichen gegenüber. Die eine (Grawitz) nimmt bekanntlich Konzentrationsschwankungen durch Aufnahme oder Auspressen von Gewebsflüssigkeit bzw. Blutplasma an, die andere (Löwy, Breitenstein u. a.) sieht in einer geänderten Verteilung zwischen Plasma und Formbestandteilen den Grund für die beobachteten Erscheinungen.

Definitive Ergebnisse konnten also die erwähnten Untersuchungsmethoden nicht herbeiführen. Es erschien wünschenswert, eine neuere Methode in den Dienst der Frage nach der Beeinflussung des Blutes und der Kreislaufsmechanik durch Wärmeprozeduren zu stellen, nämlich die Bestimmung der Blutviskosität, die durch Hirsch und Beck[1]) unter die klinisch brauchbaren Methoden eingereiht wurde.

Herr Prof. Matthes veranlaßte daher Herrn Dr. Kündig zu einschlägigen Untersuchungen, deren Ergebnisse Herr Kündig in einer Dissertation[2]) mitteilte. Da diese Versuche aus äußeren Gründen nicht zahlreich genug sein konnten, habe ich sie weitergeführt und berichte hier über 18 Viskositätsbestimmungen, die teils von Herrn Kündig unter meiner Mitwirkung, teils von mir ausgeführt wurden.

Es wurden mit der Methode von Hirsch und Beck bereits größere Reihen von Untersuchungen am menschlichen Blut ausgeführt, wobei als Mittelwert der Reibungskonstanten 5,1 bei 38° gefunden

1) Hirsch und Beck, Eine Methode zur Bestimmung des inneren Reibungswiderstandes des lebenden Blutes beim Menschen, Münch. med. Wochenschr. 1900 Nr. 49, Studien zur Lehre von der Viskosität (inneren Reibung) des lebenden menschlichen Blutes. Deutsches Arch. f. klin. Medizin. Bd. 69, 1901.

2) Kündig, Über die Viskosität des menschlichen Blutes nach Schwitzprozeduren. Inaug.-Diss. Jena 1903.

wurde, wenn der Reibungskoeffizient des Wassers bei 38° gleich 1 gesetzt wird. Hinsichtlich des Prinzips und der Technik des Hirsch-Beck'schen Verfahrens sei auf die zitierten ausführlichen Publikationen der genannten Autoren verwiesen. Im einzelnen war die Versuchsanordnung folgende: die untersuchten Personen, gesunde junge Männer befanden sich unter gleichen Bedingungen. Das Blut wurde durch Einstich in die schwach gestauten oberflächlichen Venen der Ellenbeuge entnommen, ohne vorhergehenden Hautschnitt, im Gegensatz zu Hirsch und Beck. Da nach Untersuchungen von Burton-Opitz[1]) der Reibungskoeffizient des Blutes (ebenso wie bei anderen Flüssigkeiten) sich mit der Temperatur verändert und zwar abnimmt bei steigender Temperatur, so mußte der Einfluß der bei wärmestauenden Prozeduren stets vorhandenen Überwärmung aus den Versuchsbedingungen ausgeschaltet werden; dies geschah, indem der Thermostat des Apparates während der ersten und der zweiten Messung der Viskosität auf die Körpertemperatur vor dem Bade eingestellt wurde. Verschiedene Resultate beider Bestimmungen mußten daher direkt und ausschließlich auf tatsächliche Blutveränderungen bezogen werden.

Bei einer kleineren Anzahl der Versuche wurde außer der Viskosität nur die Körpertemperatur beobachtet, bei den übrigen wurde vor und nach dem Bad auch der Blutdruck bestimmt[2]) und die roten und weißen Blutkörperchen gezählt.

Ich lasse zunächst die Versuchsberichte folgen.

I. Glühlichtbäder:

1. cand. chem. Schw.
Lichtbad, 30 Min., höchste Temp. 69°.

	Vor dem Bade:	Nach dem Bade:
Körpertemperatur	37,2	38,1
Thermostatentemperatur	37,2	37,2
Manometerdruck	455 mm Benzol	455 mm Benzol
Durchflußzeit für Blut	56,6 " (Kapill. 2)	67,4 " (Kapill. 4)
Durchflußzeit für Anilin	37,5 "	45,9 "
Viskosität	5,660	5,506

Zur Berechnung der Viskosität dient dabei die Formel $\eta = \eta_1 \frac{z}{z_1}$, wobei η den Koeffizienten der inneren Reibung des Blutes, η_1 den der Eichflüssigkeit (Anilin) z und z_1 die Ausflußzeiten gleicher Volumina bezeichnen. — Bei den folgenden Versuchen ist die jedesmalige Angabe der Thermostatentemperatur, die stets nach dem oben erwähnten Grundsatz geregelt wurde, und des Manometerdruckes weggelassen.

---

1) Burton-Opitz, Vergleich der Viskosität des normalen Blutes mit der des Oxalatblutes, des defibrinierten Blutes und des Blutserums bei verschiedener Temperatur. Pflüger's Arch. Bd. 82 1900.

2) Mit dem Apparat nach Riva-Rocci und dem von v. Recklinghausen angegebenen breiten Schlauch; stets im Sitzen.

2. cand. med. K.
Lichtbad, 25 Min., höchste Temp. 54 °.

	Vor dem Bade	Nach dem Bade
Körpertemperatur	37,0	37,1
Viskosität	5,488	5,817

3. cand. jur. K.
Lichtbad, 25 Min., höchste Temp. 69 °.

	Vor dem Bade	Nach dem Bade
Körpertemperatur	37,4	38,4
Viskosität	5,732	5,776

4. cand. phil. E.
Lichtbad 40 Min., höchste Temp. 68 °.

	Vor dem Bade	Nach dem Bade
Körpertemperatur	37,3	38,8
Viskosität	4,740	4,982

5. Dr. Schm.
Lichtbad, 30 Min., höchste Temp. 75 °.

	Vor dem Bade	Nach dem Bade
Körpertemperatur	36,9	38,4
Blutdruck	130 mm	140 mm
Rote Blutkörper	5853000	6410000
Weiße „	7031	?
Viskosität	4,21	5,27

6. cand. med. O.
Lichtbad, 30 Min., höchste Temp. 75 °.

	Vor dem Bade	Nach dem Bade
Körpertemperatur	37,7	38,7
Blutdruck	140 mm	115 mm
Rote Blutkörper	4765000	3890000
Weiße „	nicht gezählt	nicht gezählt
Viskosität	4,08	5,17

7. cand. med. Kl.
Lichtbad, 30 Min., höchste Temp. 71 °.

	Vor dem Bade	Nach dem Bade
Körpertemperatur	36,6	38,6
Blutdruck	145 mm	128 mm
Rote Blutkörper	5068000	5638000
Weiße „	4818	9262
Viskosität	4,93	5,40

8. cand. med. R.
Lichtbad, 30 Min., höchste Temp. 75 °.

	Vor dem Bade	Nach dem Bade
Körpertemperatur	36,6	38,1
Blutdruck	130 mm	113 mm
Rote Blutkörper	5155000	5822000
Weiße „	6630	5360
Viskosität	3,61	4,59

9. cand. med. W.
Lichtbad, 35 Min., höchste Temp. 70°.

	Vor dem Bade	Nach dem Bade
Körpertemperatur	36,7°	38,1°
Blutdruck	150 mm	132 mm
Rote Blutkörper	5012000	5475000
Weiße „	11150	9630
Viskosität	4,08	4,86

10. cand. med. St.
Lichtbad, 30 Min., höchste Temp. 75°.

	Vor dem Bade	Nach dem Bade
Körpertemperatur	36,9°	39,1°
Blutdruck	135 mm	100 mm
Rote Blutkörper	5221000	5423000
Weiße „	8870	7860
Viskosität	4,12	3,81.

Bei den folgenden Versuchen wurden heiße Wasserbäder verwendet.

11. Dr. med. H.
Bad von 40°, 25 Min.

	Vor dem Bade	Nach dem Bade
Körpertemperatur	37,1°	39,2°
Viskosität	5,635	5,621

12. Dr. D.
Bad von 41°, 18 Min.

	Vor dem Bade	Nach dem Bade
Körpertemperatur	37,3°	38,4°
Viskosität	5,429	4,894

13. cand. med. S.
Bad von 41, 28 Min.

	Vor dem Bade	Nach dem Bade
Körpertemperatur	37,3°	38,7°
Blutdruck	138 mm	118 mm
Rote Blutkörper	5130000	5654000
Weiße „	8120	7820
Viskosität	3,60	3,80

14. Dr. v. G.
Bad von 40°, 20 Min.

	Vor dem Bade	Nach dem Bade
Körpertemperatur	36.9°	37,9°
Blutdruck	125 mm	125 mm
Rote Blutkörper	5778000	5860000
Weiße „	10820	11640
Viskosität	4 24	4,33

15. cand. med. L.
Bad von 40°, 25 Min.

	Vor dem Bade	Nach dem Bade
Körpertemperatur	36,7°	38,9°
Blutdruck	130 mm	125mm
Rote Blutkörper	5815000	5508000
Weiße „	8210	7590
Viskosität	5,23	4,94

16. cand. med. K.
Bad von 40°, 30 Min.

	Vor dem Bade	Nach dem Bade
Körpertemperatur	37,0°	38,8°
Blutdruck	140 mm	130 mm
Rote Blutkörper	4631000	4962000
Weiße „	8620	9560
Viskosität	3,79	3,96

17. cand. med. Sg.
Bad von 40°, 30 Min.

	Vor dem Bade	Nach dem Bade
Körpertemperatur	37,5°	39,2°
Blutdruck	128 mm	140 mm
Rote Blutkörper	5850000	5420000
Weiße „	7000	7340
Viskosität	4,40	4,78

18. cand. med. H.
Bad von 40°, 25 Min.

	Vor dem Bade	Nach dem Bade
Körpertemperatur	37,2°	39,3°
Blutdruck	135 mm	123 mm
Rote Blutkörper	5540000	4666000
Weiße „	5100	6220
Viskosität	5,08	4,28.

Die beobachteten Veränderungen des Blutes, der Anschaulichkeit wegen in Prozenten ausgerechnet, sind in folgender Tabelle nochmals übersichtlich zusammengestellt (1—10 Glühlichtbäder, 11—18 heiße Wasserbäder).

Für die Frage, welche Faktoren für die beobachteten Viskositätsänderungen in Betracht kommen, seien zunächst die hierüber vorliegenden experimentellen Erfahrungen kurz erwähnt, die zum Teil den Arbeiten von Hirsch und Beck entnommen, teils dort übersichtlich zusammengestellt sind.

Nr.	Prozentuale Änderung		Nr.	Prozentuale Änderung	
	der Viskosität	der Zahl der roten Blutkörper		der Viskosität	der Zahl der roten Blutkörper
1	— 2,7	?	10	— 7,8	+ 3,8
2	+ 7,8	?	11	— 0,3	?
3	— 0,8	?	12	— 9,8	?
4	+ 5,1	?	13	+ 5,7	+ 10,2
5	+ 25,2	+ 11,0	14	+ 2,1	+ 3,1
6	+ 26,7	— 18,3 (?)	15	— 5,6	— 5,2
7	+ 9,5	+ 10,4	16	+ 4,5	+ 7,1
8	+ 27,1	+ 12,9	17	+ 8,7	— 7,5
9	+ 19,1	+ 8,4	18	— 13,7	— 15,7

Beim lebenden Blut entspricht zwar „einem geringeren spezifischen Gewicht auch stets eine geringe innere Reibung", jedoch nur innerhalb weiter Grenzen; innerhalb „engerer Grenzen dürfen wir nicht erwarten, daß spezifisches Gewicht und Viskosität sich stets in gleichem Sinne ändern". Die Zusammensetzung des Blutes aus Flüssigkeit und korpuskulären Elementen ist ebenfalls bedeutungsvoll; Versuche von Burton-Opitz haben ergeben, daß das Serum und das Gesamtblut sich hinsichtlich der Viskosität entgegengesetzt verhalten gegenüber Temperaturänderungen, ein Gegensatz, der eine sich gegenseitig teilweise kompensierende Veränderung der Blutkörperchen einerseits, der Blutflüssigkeit andererseits anzunehmen nötigt. Verschiedene Wechselbeziehungen zwischen Blutkörperchen und Plasma können dabei im Spiele sein, morphologische und physikalisch-chemische (osmotische!) Veränderungen können ebenso wie Änderungen der Blutkörperchenzahl die Viskosität des Blutes beeinflussen. Wenn nachgewiesen ist, daß wasserarmes eingedicktes Blut eine größere Viskosität zeigt wie wasserreiches, so sind doch, wie Hirsch und Beck betonen, „Fälle denkbar, wo die Zahl der roten Blutkörperchen im cmm die normale nicht überschreitet und trotzdem die Viskosität eine gesteigerte ist. Die Ursache hierfür müßte dann zunächst im Plasma oder in einer Gestaltveränderung der korpuskulären Elemente gesucht werden. Um diese Dinge eingehender zu studieren, sind vor allem Reihenuntersuchungen nötig, bei denen zugleich ein genaues Zählen der korpuskulären Elemente stattfindet."

In meinen Versuchen, bei denen solche Zählungen stattgefunden haben, ist auch die Wirkungsweise der Eingriffe bis zu einem gewissen Grad durchsichtig genug, um wenigstens mit großer Wahrscheinlichkeit die erhebliche Wasserabgabe infolge des Schwitzens als Ursache der Viskositätszunahme anzusehen in den bedeutend überwiegenden Fällen, in denen sie gefunden wurde. Die Eindickung des Blutes durch Wasserverlust drückt sich bei der Mehrzahl der Versuche auch in der relativen Zunahme der roten Blutkörper aus. Die Verminderung der letzteren in Versuch 6 möchte

ich dabei nicht sehr betonen, da in diesem Versuch die Bestimmung der Blutkörper wegen nicht ganz hinreichender Assistenz vielleicht weniger genau gelang, während die übrigen Zählungen auf die Genauigkeit, die von der Methode erwartet werden kann, Anspruch haben dürften. Die nur einmal (Versuch 10) bei 10 Glühlichtbädern beobachtete stärkere Viskositätsabnahme dürfte (ebenso wie die geringfügigen Ausschläge der Versuche 1 und 3) am besten durch rasche Kompensation des Wasserverlustes mittels Aufnahme von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahnen zu erklären sein. Dieser normale Modus der Ausgleichung nach blut- bzw. blutwasserentziehenden Prozeduren geht ja sehr prompt vor sich, wie neuerdings Heß [1]) in schönen Experimenten gezeigt hat, und mag da, wo die Schweißbildung keine sehr große ist, leicht zu einer Überkompensation führen. Die gleichzeitige geringe Vermehrung der roten Blutzellen in diesem Versuch erweckt freilich Zweifel an der ausschließlichen Geltung dieser Erklärung und weist darauf hin, daß noch manche andersartige Einflüsse mit im Spiele sein können, die bei einfacheren Lösungen gut erforscht, beim Blut aber der Untersuchung nicht zugänglich sind. [2])

Bei den heißen Wasserbädern sind die Veränderungen der Viskosität in verschiedenem Sinn erfolgt und erreichen an Größe bei weitem nicht die bei Glühlichtbädern wahrgenommenen, wohl infolge einer geringeren Wasserabgabe in diesen Bädern. Die Schwankungen der Viskosität und der Blutkörperchenzahl verlaufen gleichsinnig mit Ausnahme des Versuches 17.

Bei der geringeren Stärke des Eingriffes hinsichtlich der Schweißproduktion ist es verständlich, daß hier in höherem Maße als bei den Glühlichtbädern die auch dort bemerkbare wechselnde individuelle Regulation zur Geltung kommt.

Die hier mitgeteilten Veränderungen der Blutkonzentration und die Verschiedenheit der Wirkung von Glühlicht- und Heißwasserbädern entsprechen übrigens völlig den von Krebs und Mayer

1) Heß, Über die Beeinflussung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Geweben durch Schwankungen des Blutdruckes. Deutsches Arch. f. klin. Medizin 79 1904.

2) Es sei nur erwähnt, daß in Lösungen die innere Reibung der Elektrolyte sich ergibt aus der inneren Reibung der Ionen und des nicht dissoziierten Bestandteils, daß sie in Beziehung steht zu der Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen und zu deren Atomgewicht. Zusatz eines Nichtleiters vergrößert die Viskosität des Wassers, auch wenn er an und für sich eine geringere Viskosität besitze als dieses.

angestellten Untersuchungen über das spezifische Gewicht und das sonstige Verhalten des Blutes bei diesen Prozeduren.

Der Blutdruck war bei meinen Versuchen, im Gegensatz zu freilich genaueren Versuchen anderer Autoren, nach dem Bade fast ausnahmslos vermindert, obwohl es sich nur um gesunde Personen handelte. Allerdings wurde die Messung außerhalb des Bades vorgenommen, nachdem infolge der Blutentnahme seit Beendigung desselben etwa 3—5 Minuten verstrichen waren.

Es entsteht noch die Frage, welchen Einfluß die beobachteten Viskositätsschwankungen auf den Kreislauf ausüben können. Bei gleichbleibender Strombahn müßte natürlich eine Viskositätsabnahme des Blutes eine Abnahme der Kreislaufwiderstände und damit günstigere Arbeitsbedingungen des Herzens herbeiführen; umgekehrt müßten so gewaltige Zunahmen der inneren Reibung, wie hier beobachtet, eine starke Erschwerung der Herzarbeit zur Folge haben. Denn die Viskositätsabnahme, die die Temperaturerhöhung des Organismus um 1—2° mit sich bringt, ist viel zu gering, um hier eine einigermaßen kompensierende Wirkung auszuüben (siehe Burton-Opitz, l. c.). Eine solche scheint aber zustande zu kommen durch veränderte Gefäßinnervation, deren Ausdruck wohl die Verminderung des allgemeinen Blutdrucks ist und die sich wohl vorwiegend durch eine Erweiterung der Hautgefäße vollzieht. Außerdem kommen noch Schwankungen der Gesamtblutmenge in Betracht, die sich genauerer Beurteilung entziehen; so daß also über den Einfluß der Viskositätsänderungen auf die Herzarbeit keine Schlüsse gezogen werden dürfen.

XVIII.

Aus der medizinischen Klinik zu Tübingen.

Über die Adipositas dolorosa.

Von

Dr. Schwenkenbecher,
Privatdozent und Assistenzarzt der Klinik.

Die merkwürdige Symptomenverbindung von Fettsucht und Schmerzhaftigkeit des allgemeinen Fettpolsters, welche durch Dercum mit dem Namen der Adiposis dolorosa belegt wurde, hat erst in letzter Zeit in Deutschland mehr Berücksichtigung gefunden, obwohl bereits eine größere ausländische Literatur über den Gegenstand vorliegt. Nur auf vier Arbeiten möchte ich hier näher hinweisen, weil diese einen vollständigen Überblick über das vorliegende Thema gestatten. [1])

Da das Bild der genannten Krankheit noch wenig bekannt ist, und wir in der Lage waren, in verschiedener Richtung eingehendere Untersuchungen an unseren Kranken vorzunehmen, so dürfte sich die folgende Mitteilung unserer Beobachtungen, trotz der ausführlichen Arbeit Strübing's über diesen Gegenstand rechtfertigen.

Die Adipositas dolorosa ergreift auffallend viel häufiger Frauen als Männer, sie scheint das höhere Lebensalter zu bevorzugen, doch gibt es auch eine ganze Reihe von Fällen, welche jugendliche Individuen betreffen. Die Krankheit entwickelt sich meist langsam, bisweilen im Verlauf von einigen Jahren.

In den ausgesprochenen Fällen zeigen die Patienten das Bild einer hochgradigen, allgemeinen Fettsucht: der Hals ist dick und

---

1) Strübing, Über Adiposis dolorosa. Arch. f. Dermatol. und Syphil. 1902.
Thimm, Adipositas dolorosa u. schmerzende symmetr. Lipome. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 36 Nr. 6.
Weiß, Über Adiposis dolorosa. Wiener klin. Wochenschr. 1903 Nr. 17.
Sellerin, L'adipose douloureuse. Thèse de Paris 1903.

schwammig, die Brüste sind unförmlich groß, die Bauchdecken hängen herab, die Schultern und die Hüften sind breit und massig. Das Gesicht, die Hände und Füße bleiben mehr oder weniger von dem starken Fettansatz verschont. Überall da, wo Kleidungsstücke einen stärkeren Druck auf den Körper ausüben, zeigen sich deutliche, tiefe Schnürfurchen; so z. B. in der Taillengegend, wo der Rockbund den Leib umschnürt, unter den Knieen, wo die Strumpfbänder sitzen, oder bei eng anliegenden Stiefeln an dem unteren Drittel des Unterschenkels. An diesen Druckstellen hat sich das subkutane Fettpolster nicht so vermehrt, wie am übrigen Körper. Die Zunahme des Unterhautfettes und namentlich auch seine Konsistenz ist an den verschiedenen Partien des Körpers nicht die gleiche. So findet man meist, daß an den Streckflächen der Oberarme das subkutane Gewebe eine festere Beschaffenheit angenommen hat, besonders konstant aber zeigen sich feste Fettmanschetten an den Unterschenkeln. Ähnliche Fettwülste sind oft an den Bauchdecken, am Gesäß, an den Oberschenkeln vorhanden; auch die Brüste ändern häufig ihre Konsistenz, so daß sie sich prall wie die Mammae von stillenden Frauen anfühlen.

Je nach dem Grade der Spannung hat man bei Betastung der einzelnen Fettwülste eine verschiedene Empfindung. Bei sehr erheblicher Fettentwicklung entsteht ein Gefühl, als ob man festen Speck oder auch zähen Teig unter den Fingerspitzen habe; bei geringerer Fettanhäufung im Unterhautzellgewebe hat man eine ähnliche Empfindung wie beim Befühlen einer Varicocele (White). Nicht nur das Unterhautgewebe nimmt durch die Fettanhäufung an Stärke zu, sondern auch die Haut selbst fühlt sich meist dicker als in der Norm, „infiltriert", an. Ihre Verschieblichkeit auf dem darunter liegenden Gewebe bleibt erhalten, doch ist sie durch die stärkere Dehnung der Haut etwas beeinträchtigt.

Der Fingerdruck hinterläßt an der Haut über den Fettwülsten keine Delle. An den unteren Extremitäten stellen sich bisweilen neben der Fettanhäufung echte Ödeme ein, welche mit den durch die Erkrankung veränderten Zirkulationsverhältnissen im Zusammenhang stehen dürften.

Dafür daß bei der Adipositas dolorosa eine Alteration des Kreislaufes besteht, spricht auch die eigentümlich blaue Färbung, welche die Haut im Bereich der Fettwülste in vielen Fällen aufweist. Diese blaue Hautfarbe zeigt sich bisweilen ganz diffus, am deutlichsten ist sie wohl stets an den Streckseiten der Extremitäten, häufig auch am Gesäß. Das Gesicht und die sichtbaren Schleimhäute

sind ebenfalls oft ausgesprochen zyanotisch. Charcot hat bei Hysterischen diesen Befund einige Male beschrieben, sein Oedème bleu ist wohl in den meisten Fällen mit der Adipositas dolorosa identisch.

Ferner muß noch erwähnt werden, daß die Stärke der Fettmassen einem gewissen Wechsel unterworfen ist; von Zeit zu Zeit sind die Wülste etwas weicher, die Spannung und die Beschwerden nehmen ab. Auch die blaue Farbe der Haut verschwindet dann oft. Es muß also sowohl für die Härte der Fettwülste als auch für die bläuliche Hautfärbung, zum großen Teil der Blutgehalt verantwortlich gemacht werden.

Zu den erwähnten Veränderungen treten als zweites Hauptsymptom die Schmerzen, welche die Kranken sowohl spontan, als auch bei Druck in ihren Fettwülsten verspüren. Diese Druckempfindlichkeit kann so intensiv werden, daß die Kranken z. B. bei dem Versuch, die Haut in einer Falte aufzuheben, laut schreien. Die Schmerzhaftigkeit geht zumeist mit dem Grade der Spannung von Haut und Zellgewebe parallel, scheint aber auch individuell, je nach der Empfindlichkeit der einzelnen Menschen, etwas verschieden zu sein (Strübing). Jedenfalls dürfte dem Blutgehalt der Fettwülste auch hierbei eine bedeutsame Rolle zukommen.

Die Schmerzen treten nicht selten schon dann ein, wenn die „Fettinfiltration" noch keine besonders starke ist; sie werden bisweilen von den Patienten in Gelenke lokalisiert, weil sie bei deren Bewegung heftiger werden, so daß Verwechslung mit rheumatischen und neuralgischen Prozessen sehr häufig sind.

Den genannten beiden Kardinalsymptomen: der Fettsucht und der Schmerzhaftigkeit der Kutis und der Subkutis sind von französischen Autoren noch zwei weitere Symptomengruppen angereiht worden, nämlich die allgemeine Körper- und Muskelschwäche und ferner psychische Anomalien.

In der Tat ist in allen schwereren Fällen der Krankheit die körperliche Leistungsfähigkeit erheblich herabgesetzt, was nicht bloß darauf zurückgeführt werden kann, daß die Schmerzen alle stärkeren Bewegungen unmöglich machen. Vielmehr findet sich häufig eine beträchtliche Atrophie der Extremitätenmuskulatur, die wohl nicht nur als Folge der Inaktivität, sondern auch des Druckes durch die Fettmassen und Zirkulationsveränderungen zu erklären ist. Eine echte degenerative Atrophie liegt jedenfalls nicht vor. Unter dem Sammelbegriff der „troubles psychiques" haben die französischen Ärzte ganz verschiedenartige und für das Bild

der Adipositas dolorosa recht ungleichwertige Symptome von seiten des Nervensystems vereinigt. So finden wir neben leichten nervösen Beschwerden das Vorkommen von schweren Gehirnveränderungen und Geisteskrankheiten erwähnt. Wenn auch unstreitig eine Reihe von neurasthenischen und auch hysterischen Beschwerden von dem Bilde der Krankheit nicht zu trennen sind — nannte doch Charcot dieselbe ein hysterisches Ödem —, so gehören ernstere Psychosen in der Regel nicht zu ihm. Wohl aber sind Abgeschlagensein, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Übelsein, Erbrechen und Obstipation, Tremor und eine gewisse Tachykardie mehr oder weniger konstant.

Ferner finden wir nicht selten bei der Adipositas dolorosa Blutungen. Bisweilen sind nur die Menstrualblutungen profus, oder heftiges Nasenbluten zeigt sich wiederholt, auch Magen- und Hautblutungen sind öfter angegeben worden. Über anderweitige Veränderungen der Blutzirkulation, wie die Zyanose des Gesichtes und die bläuliche Hautfarbe ist schon berichtet worden. Die Schweißsekretion ist zumeist deutlich vermindert, was — ähnlich wie bei starken Ödemen — wohl auf der direkten Kompression der Drüsen und deren Ausführungsgänge durch die Fettanhäufung in der Subkutis und der Haut beruht.

Andere Erscheinungen wie das Vorhandensein einer Struma, die Veränderung in der Qualität der Reflexe, Sensibilitätsstörungen, degenerative Muskelatrophien gehören nicht zum Krankheitsbilde, sondern sind Symptome einer komplizierenden Erkrankung anderer Art.

Der Verlauf der Adipositas dolorosa ist ein sehr chronischer, nicht selten treten längerdauernde Perioden ein, in denen die Kranken fast völlig beschwerdefrei sind, bis dann wieder vermehrte Schmerzen und neue Bildung von harten Fettmassen für Wochen die Arbeitsfähigkeit aufheben, ja zur Bettruhe zwingen. In den leichteren Fällen pflegen die Fettansammlungen in der Subkutis weniger fest zu sein, auch die Schmerzen sind geringer. Bei solchen Patienten, die dann mit der Klage von Schmerzen in einer Schulter oder in einem Bein oder auch wegen Magen- und Unterleibsschmerzen zum Arzte kommen, wird die Krankheit dann häufig mit anderen Zuständen verwechselt.

Betreffs der Diagnosestellung möchten wir ebenso, wie dies Strübing getan, nur solche Fälle von „schmerzender Fettanhäufung“ unter dem Namen „Adipositas dolorosa“ vereinigen, welche mit einer allgemeinen Fettleibigkeit verbunden sind, und bei denen die

„Fettinfiltrationen“ nicht den Typus von Lipomen annehmen. Letztere gehören vorderhand noch in das Gebiet der „schmerzenden Lipome“, mögen sie symmetrisch oder nicht symmetrisch angeordnet sein. Diese scharfe Abgrenzung ist, solange nicht eine ätiologische Verwandtschaft zwischen beiden Prozessen sicher erkannt ist, im Interesse einer zuverlässigen Diagnose durchaus notwendig. Außerdem scheinen Übergangsformen zwischen schmerzenden Lipomen und der Adipositas dolorosa recht selten zu sein, wenigstens konnten weder Strübing noch wir in je fünf beobachteten Fällen solche konstatieren. Deshalb ist auch die von Roux und Vitaut gegebene Einteilung der Adipose douloureuse in eine Forme nodulaire, Forme diffuse localisée und eine Forme diffuse généralisée im allgemeinen nicht zutreffend.

Es soll damit nicht in Abrede gestellt werden, daß die besprochene Krankheit mit den schmerzenden Lipomen nicht mannigfache Berührungspunkte hat und gewisse Ähnlichkeit im Verlauf darbietet. Doch besteht ja dasselbe Verhältnis zwischen der einfachen universellen Obesitas und den Fettgeschwülsten, die doch beide wohl charakterisierte und im ganzen deutlich voneinander abgrenzbare Prozesse darstellen.

Bei Erörterung der Differentialdiagnose ist zu bemerken, daß bei der relativ wenig verbreiteten Kenntnis der Krankheit, meist eine Fettsucht diagnostiziert wird, welche durch neuralgische, rheumatische Erscheinungen oder durch neurasthenische und hysterische Zustände kompliziert wird. Sehr häufig werden bei dem „blühenden“ Aussehen und dem guten Ernährungszustand der Kranken die Beschwerden für unbedeutend und die Klagen für sehr übertrieben angesehen, was zu einer zweckmäßigen Behandlung nicht beiträgt. Wenn man sich daran hält, daß in fast allen Fällen der Adipositas dolorosa, auch dann, wenn die Kranken z. B. nur über Schmerzen in den Bauchdecken klagen, eine druckempfindliche „Infiltration“ von Manschettenform an den Unterschenkeln und ein gleicher Wulst meist in der Gegend der Mm. deltoidei nachgewiesen werden kann, so wird man in der Erkennung der Krankheit sich selten irren. Vom Myxödem, Ödemen oder phlegmonösen Prozessen ist eine Abgrenzung in der Regel leicht, sofern man eingehender die Patienten untersucht. Bisweilen scheint bei Alkoholikern eine ähnliche lokalisierte Druckempfindlichkeit des Unterhautgewebes zu bestehen, ohne daß es zur Ausbildung der festen Fettwülste kommt. In solchen Fällen handelt es sich vielleicht um eine periphere Neuritis der feineren Nervenenden ohne

stärkere Beteiligung der Hauptstämme. Für diese Annahme dürfte das Vorhandensein von Sensibilitätsstörungen sprechen, da diese bei der gewöhnlichen Adipositas dolorosa fehlen.

Die Therapie richtet sich in erster Linie gegen die Schmerzen der Kranken. Da im ausgesprochenen Krankheitszustand auch der geringste Druck durch die Kleider als unerträglich empfunden wird, so ist in solchem Falle zunächst Bettruhe erforderlich. Auf Empfehlung Strübing's haben wir meist auch bei stärkeren Beschwerden sofort mit Bädern, Massage und Bewegungen begonnen und diese Behandlung möglichst lange fortgesetzt. In einzelnen Fällen wandten wir gleichzeitig eine Entfettungskur an. Diese therapeutischen Maßnahmen haben uns nie im Stich gelassen. Auch wir müssen bestätigen, daß nur langdauernde Behandlung einen nennenswerten Erfolg erzielt, und auch nach einer über viele Wochen ausgedehnten Behandlung kehren häufig nach einigen Monaten alle Krankheitssymptome wieder.

Demzufolge muß die Prognose für eine dauernde Heilung als wenig günstig bezeichnet werden. Der Tod erfolgt meist an anderen Krankheiten oder an einer mit der Fettsucht im Zusammenhang stehenden Herzinsuffizienz, nachdem das Leiden mit großen Remissionen Jahre und Jahrzehnte gedauert hat.

Über das Wesen und die Ätiologie der Adipositas dolorosa ein endgültiges Urteil abzugeben, ist vorderhand nicht möglich. Beim Versuch zur Lösung dieser Frage müssen zunächst die vorliegenden pathologisch-anatomischen Untersuchungen herangezogen werden: Einmal sind zu erwähnen histologische Untersuchungen, welche zu Lebzeiten der Patienten an exzidierten Hautstücken vorgenommen wurden. Dercum entnahm bei einer Kranken zu drei verschiedenenen Zeiten mittels eines Troikarts Partikel des Unterhautzellgewebes. Er glaubte feststellen zu können, daß das subkutane Gewebe im Verlaufe der Krankheit allmählich folgende Veränderungen erführe:

Bei der ersten Untersuchung fand er nur Bindegewebe von embryonalem Typus: „große spindelförmige Zellen mit großen Kernen, keine Fettzellen". Eine zweite Punktion ergab „wenig reichliches Bindegewebe, welches Fettzellen einschloß, von denen einige eine noch nicht vollständige Fettmetamorphose erfahren hatten". Bei der dritten Untersuchung wurde „netzförmiges Bindegewebe mit Gefäßen und Nervenelementen gefunden, welches in seinen Lücken Fettzellen enthielt".

Auf Grund dieser Untersuchungen und einiger anderer Angaben nimmt Sellerin folgende Entwicklung der Fettwülste an:

1. Ödem und embryonales Bindegewebe.
2. Fettige Metamorphose der Zellen.
3. Sklerose durch Zunahme des Bindegewebes.

Dieser von Dercum angegebene Befund konnte von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden, auch dürfte seine Methode nicht ausreichen, derartige weittragende Schlüsse zu rechtfertigen. Andere Autoren, z. B. Strübing, konnten in ihren Präparaten keinen vom normalen Bau des Fettgewebes abweichenden Befund erheben; nur erschienen die einzelnen Fettzellen recht groß (ähnlich wie bei Lipomen). Auch wir können nur die zuletzt erwähnte Angabe bestätigen. An Hautstücken, welche unseren beiden Patientinnen (Krankengeschichten siehe am Schluß) mit deren Erlaubnis aus dem Unterschenkel exzidiert wurden, zeigte sich sehr reichlich entwickeltes subkutanes Fettgewebe von ganz normalem Aussehen — makroskopisch und mikroskopisch. Auch die Kutis selbst war fettreicher als in der Norm, indem das Bindegewebe, welches die Hautgefäße umgibt, stark mit Fettzellen erfüllt war. Daher lagen fast alle Schweiß- und Talgdrüsen, auch die Haarbälge mitten in Fettgewebe eingebettet. Der Übergang zwischen Lederhaut und subkutanem Gewebe ließ sich deshalb weniger deutlich abgrenzen wie bei der normalen Haut.

Diese abnorme Vermehrung des Fettgewebes in der Kutis scheint für das Krankheitsbild der Adipositas dolorosa nicht ohne Bedeutung zu sein. Vielmehr ist anzunehmen, daß diese „Fettinfiltration“ der Haut im Verein mit der bereits erwähnten Blut- und Lymphstauung die Gewebespannung beträchtlich erhöht und so durch Dehnung und Pressung der feineren Nervenenden die Schmerzhaftigkeit der Haut veranlaßt.

Der Reichtum der Haut an Gefäßen, Nerven- und Muskelgewebe und elastischen Fasern wurde nicht verringert gefunden, soweit es überhaupt möglich ist, durch einfachen Vergleich mit normaler Haut einen derartigen Schluß zu ziehen. Irgendwelche entzündliche Veränderungen konnten wir nirgends konstatieren.

In der Literatur finden sich Angaben über den Befund bei 5 Sektionen. 4 Fälle wurden von Dercum veröffentlicht. Bei seinen beiden ersten Autopsien fand sich eine Hypertrophie der Schilddrüse mit Verkalkung. Eine mikroskopische Untersuchung der verschiedenen Organe wurde nicht vorgenommen. Im 3. Fall wurde eine partielle unregelmäßige Atrophie der Schilddrüse kon-

statiert, mit Hypertrophie derselben an anderen Stellen, ferner eine interstitielle Entzündung der subkutanen Nerven, endlich eine Degeneration der Goll'schen Stränge. (In diesem Falle scheint neben der Adipositas dolorosa eine, wenn auch nicht typische, Tabes dorsalis vorgelegen zu haben.)

Bei der 4. Sektion, über welche Dercum in Gemeinschaft mit MacCarthy berichtet, konnten keine deutlichen Schilddrüsenveränderungen gefunden werden, namentlich auch mikroskopisch nicht. Dagegen fanden sich ein Adenokarzinom der Hypophysis, Anomalien an den Hirnhäuten, Vermehrung der Zahl der Hirnfurchen und Zusammenfließen derselben, interstitielle Neuritis in den Nervenfasern des oberflächlichen Unterhautfettes, neugebildete Lymphdrüsen im subkutanen Zellgewebe. Die Milz wies eine starke Erweiterung der Bluträume auf und eine geringe Vermehrung des interstitiellen Gewebes, außerdem bestand eine Hodenatrophie, akute parenchymatöse Nephritis und ein Hauterysipel.

Der 5. Fall der Krankheit, bei welchem die Autopsie stattfand, wurde von Burr beschrieben. Auch er beobachtete eine Veränderung der Schilddrüsensubstanz, ähnlich dem von Dercum erhobenen Befunde. Ferner fanden sich interstitielle Entzündung der subkutanen Nerven und eine Hypertrophie der Hypophyse mit Gliombildung. Die Ovarien waren klein und atrophisch.

Von diesen beschriebenen Veränderungen sind nur wenige wiederholt beobachtet; nur wenige haben eine gewisse Bedeutung für das Symptomenbild der Adipositas dolorosa.

Die Schilddrüsenveränderungen sind einmal außerordentlich wenig charakteristisch; es handelt sich um partielle Atrophie und Zystenbildung, sowie um gleichzeitige Vermehrung anderer Drüsenpartien, wie wir es bei jeder Struma beobachten können. Ferner existiert eine ganze Reihe von Krankenbeobachtungen, in denen irgendwelche nennenswerte Schilddrüsenveränderungen, wie z. B. eine Struma, fehlten: Strübing erwähnt bei keinem einzigen seiner Kranken das Vorhandensein einer Struma; der positive Befund in unseren Fällen hat deshalb keine große Bedeutung, weil hierzulande der Kropf sehr verbreitet ist. Der Fall von Roux, bei dem neben der Bildung von schmerzhaften Fettgeschwülsten ein ausgesprochener Morbus Basedowii bestand, gehört nicht zu der Adipositas dolorosa, sondern zu den schmerzenden Lipomen. Immerhin ist bei der Ähnlichkeit beider Prozesse dies Zusammentreffen von großem Interesse, um so mehr, als auch zwei unserer Kranken

leichten Tremor und zeitweilige Tachykardie zeigten. Auch ein Fall, den L. v. Schrötter[1]) beobachtete, scheint hierher zu gehören.

Die zweite Frage, welche für die Pathogenese der Adipositas dolorosa in Betracht kommt, sind organische Veränderungen der nervösen Apparate, des Gehirns, des Rückenmarkes, der peripheren Nerven.

Bei 2 Sektionen wurde eine Erkrankung der Hypophyse gefunden, bei dem einen von Dercum beschriebenen Fall eine Degeneration der Goll'schen Stränge.

Alle diese schweren Läsionen stehen keineswegs in unmittelbarem Zusammenhang mit der Adipositas dolorosa, da in der Mehrzahl der Fälle nicht der geringste Anlaß vorliegt, eine ernstere Läsion des Nervensystems anzunehmen.

Es ist noch erforderlich, auf den dreimal erhobenen Befund einer Entzündung der feinen Subkutannerven einzugehen. Von vornherein ist, wie bereits erwähnt, nach dem ganzen klinischen Bilde die Annahme einer Neuritis nicht wahrscheinlich, da wir mit gleichzeitiger Abnahme des Fettpolsters und der Blutstauung in der Haut auch die Schmerzhaftigkeit abnehmen sehen, und Sensibilitätsstörungen zum Bilde der Adipositas dolorosa nicht gehören. Auch wir haben diese Frage noch einmal eingehend untersucht: In zahlreichen Schnitten, die nach der Weigert'schen Markscheidenmethode behandelt waren, konnten wir weder in der Haut selbst noch im Unterhautzellgewebe, weder in den Nerven noch im Perineurium und dem umgebenden Bindegewebe, noch an irgendeiner anderen Stelle des Präparates eine Rundzellenanhäufung konstatieren.[2])

Die von Dercum und Burr beschriebenen Kranken, in denen post mortem die interstitielle Neuritis nachgewiesen werden konnte, scheinen viele Jahre an der Adiposis dolorosa gelitten haben. Es ist deshalb nicht ausgeschlossen, daß sich allmählich infolge des lang anhaltenden Druckes entzündliche Vorgänge an den Nerven einstellen.

Einige Autoren, wie Potain, Strübing, haben darauf hingewiesen, daß der Gelenkrheumatismus eine häufige anamnestische Angabe der Patienten bildet. Da im Beginn des Leidens, das anscheinend sich ja sehr langsam entwickeln kann, die Beschwerden von den Kranken häufig in die Gelenke verlegt werden und auch von Ärzten bei der relativen Seltenheit der Erkrankung meist

1) v. Schrötter, Zum Symptomenkomplex des Morbus Basedowii. Zeitschr. f. klin. Med. 48 1903 S. 1.

2) Bei der Untersuchung der Hautschnitte hat mich mein Kollege Dr. Sick sehr wesentlich unterstützt.

rheumatische Beschwerden diagnostiziert werden, so ist diese Angabe jedenfalls nicht von größerer Bedeutung.

Noch in einer anderen Richtung suchten wir das Wesen der Adipositas dolorosa an unseren Patientinnen zu studieren: Wenn überhaupt bestimmte Fälle von universeller Fettleibigkeit als konstitutionell bedingte angesehen werden können, so gehört sicherlich die Mehrzahl der Fälle von schmerzender Fettsucht zu ihnen. Denn bei ihr ist die Fettanhäufung kaum die alleinige Folge der Überernährung, vielmehr erscheint sie als ein Symptom einer zurzeit noch unbekannten Krankheit.

Da wir bei unseren Kranken neben der Massagebehandlung den Fettbestand des Körpers auch mit Hilfe einer Unterernährung zu mindern suchten, so reichten wir von Anfang an beiden Mädchen eine Kost von etwa 1200 Kalorien pro Tag. Die eine Kranke (Sophie W.) erhielt hiermit bei 64 kg Anfangsgewicht 19 Kalorien pro Tag und Kilo; die andere (Marie S.) bei 55 kg 22 Kalorien. Bei dieser geringen Zufuhr und mittlerer Körperbewegung konnte nun während 4 Wochen keine konstante Gewichtsabnahme erzielt werden. Vielmehr schwankte das Körpergewicht ziemlich unregelmäßig hin und her. Deshalb isolierten wir die Mädchen und hielten sie vierzehn Tage lang bei Bettruhe unter ständiger Aufsicht einer Schwester, die Tag und Nacht bei ihnen und lediglich zu ihrer Pflege bestimmt war. Während dieser Zeit bekamen beide Mädchen eine Kost von höchstens 1000 Kalorien [1]), und zwar erhielt Sophie W. (63 Kilo) 16 Kalorien pro Tag und Kilo, Marie S. (55 Kilo) 18 Kalorien. In der 14tägigen Untersuchungsperiode nahmen nun beide Patientinnen ab, und zwar:

Sophie W. 63,0—61,1 kg = 1,9 kg
Marie S. 55,0—52,9 „ = 2,1 „

Diese Gewichtsabnahme muß als sehr gering bezeichnet werden. Der Energiebedarf beträgt somit bei Sophie W. etwa 18 Kalorien pro Tag und Kilo, bei Marie S. etwa 20. Diese Zahlen sind sehr niedrig, aber nicht so auffallend klein, wenn man bedenkt, daß beide Patientinnen neben einem unmäßig entwickelten Fettpolster eine äußerst spärliche Muskulatur besaßen, und daß die täglich geleistete Arbeit sehr gering war.

Die Lösung der Frage, ob dieser Form der Fettsucht eine verminderte Oxydationsfähigkeit der Körperzellen zugrunde liegt,

1) Die Kost bestand aus: ½ l Kaffee, ½ l Milch, 60 g Weißbrot, 120 g Braten, 2 Eiern.

hing davon ab, ob wir imstande waren, bei beiden Mädchen eine annähernd genaue Kenntnis ihrer Wärmeproduktion zu gewinnen. Da wir alle komplizierteren Methoden der Stoff- und Kraftwechseluntersuchung vorderhand nicht ausführen konnten, so mußten wir uns damit begnügen, eine sorgfältige Bestimmung der durch Haut und Lunge ausgeschiedenen Wassermenge auszuführen.[1]) Gibt doch auch diese, ebenso wie die vom Körper gebildete Kohlensäure, bei gleichmäßigen äußeren Bedingungen einen gewissen Anhaltspunkt für die Größe der Wärmeabgabe bzw. Wärmebildung.

1. Sophie W., 18 Jahre alt, 64,2 kg, 154,5 cm, Bauchumfang 91 cm Körperoberfläche nach Bouchard 17000 qcm. Hemd, nüchtern.

Hautwasser pro Stunde	Temp.	Relat. Feuchtigkeit	Bemerkung
19	27,3	54	
18	27,4	51	
20	27,5	56	
21	27,5	59	
22	27,5	57	
27	27,1	61	hatte Leibschmerzen.

Mittel: 21 g pro Stunde, 3 g pro Stunde und 10 Kilo
12 g „ „ „ 1 qm Oberfläche.
Hautwasser pro 24 Stunden 504 g.

Lungenwasser pro Stunde	Temp.	Relat. Feuchtigkeit
12	25,7	51
17	25,1	51

Mittel: 15 g pro Stunde, 2,3 g pro Stunde und 10 Kilo
9 g „ „ 1 qm.
Lungenwasser pro 24 Stunden 360 g.
Haut- + Lungenwasser pro Stunde 36 g, pro 24 Stunden 864 g.

2. Marie S., 20 Jahre alt, 57,8 kg, 152,5 cm, Bauchumfang 87 cm, Körperoberfläche nach Bouchard 16000 qm. Hemd, nüchtern.

Hautwasser pro Stunde	Temp.	Relat. Feuchtigkeit
7	25,1	59
7	26,2	54
15	26,8	56
22	27,6	54
22	27,7	52

Mittel: 15 g pro Stunde, 2,6 g pro Stunde und 10 Kilo
9 g „ „ „ 1 qm.
Hautwasser pro 24 Stunden 360 g.

1) Eine Beschreibung der Methode findet sich in diesem Archive Bd. 79 S. 56 und S. 359.

Lungenwasser pro Stunde	Temp.	Relat. Feuchtigkeit
10	24.5	56
13	22,6	58
14	23,1	55

Mittel: 12 g pro Stunde, 2 g pro Stunde und 10 Kilo
8 g „ „ „ 1 qm
288 g pro 24 Stunden.

Haut- + Lungenwasser pro Stunde 27 g, pro 24 Stunden 648 g.

Aus diesen Versuchen ist zu entnehmen, daß die von unseren Patientinnen abgegebenen Wassermengen an der unteren Grenze des Normalen liegen. Einige Untersuchungen gleicher Art, welche im vergangenen Jahre an denselben Kranken vorgenommen wurden[1]), hatten eine deutlichere Herabsetzung der Hautwasserbildung ergeben. Diese Differenz steht wohl damit im Zusammenhang, daß im Vorjahre bei beiden Mädchen eine erheblich größere Fettentwicklung in der Haut und im Unterhautzellgewebe bestand als während ihres letzten Aufenthaltes in der Klinik im Frühjahr 1904.

Unsere Versuche haben also ein ähnliches Resultat ergeben wie die von v. Noorden, Magnus-Levy u. a. an Fettleibigen angestellten Untersuchungen des Lungengaswechsels. Was wir hier für die Wasserdampfausscheidung fanden, konnten die genannten Autoren für die Kohlensäureproduktion bzw. Sauerstoffaufnahme feststellen: die betreffende Gasmenge war zwar gering, mußte jedoch als noch normal gelten. Durch diese Experimente konnte somit die Existenz einer „konstitutionellen Fettsucht“ nicht bewiesen werden. Auch fernerhin ist nicht zu erwarten, daß diese Frage mit Hilfe des Versuches ihre endgültige Lösung findet, solange man außerstande ist, den Energiebedarf von Menschen sehr verschiedener Konstitution auf ein und dieselbe Einheit zu berechnen. Denn weder das Gewicht, noch die Länge, noch die Oberfläche des menschlichen Körpers gibt einen unter allen Umständen richtigen Vergleichswert für die Wärmebildung verschiedener Individuen.

Krankengeschichten.

1. Sophie W., 17jähriges Dienstmädchen von hier. Die Eltern der Kranken sind gesund, ebenso 9 Geschwister. In der Kindheit hatte sie Masern und Diphtherie. Im 12. Lebensjahr 1898 hat sie Magenschmerzen und Blutbrechen gehabt. Ihr Arzt sagte ihr, sie habe ein

1) Siehe dieses Archiv Bd. 79 S. 49.

Magengeschwür. Im Jahre 1900 hatte sie einen Ausschlag an den Armen und am Leibe. 1901 eine Halsentzündung, welche mehrere Wochen dauerte, im Anschluß daran eine doppelseitige eitrige Ohrenentzündung. Im Sommer 1901 bekam „sie schmerzhaft geschwollene Fußsohlen", auf Massage gingen die Schwellungen zurück.

Anfang März 1902 bekam sie Schmerzen in beiden Beinen, namentlich in der Gegend des linken Kniegelenkes. Gleichzeitig fühlte sie sich sehr matt und hatte häufig das Gefühl von Übelsein.

Vom 29. März 1902 suchte sie deshalb die hiesige medizinische Klinik auf. Die Untersuchung der Kranken ergab nichts Abnormes, auch erwies sich im speziellen der Magen in chemischer und motorischer Funktion normal. Die Kranke wog bei ihrer Aufnahme 55 Kilo, bei ihrer Entlassung am 3. Mai 1902 58,2 kg. Die Magenbeschwerden waren geringer geworden; im linken Bein bestanden noch bei stärkerer Anstrengung geringe Schmerzen. Das Mädchen hatte im ganzen mehr den Eindruck einer arbeitsunlustigen, energielosen Person als den einer Kranken gemacht.

Nach ihrer Entlassung im Mai 1902 wurden die Schmerzen in den Beinen wieder stärker, es kamen noch dazu Schmerzen in den Schultern und der Oberbauchgegend; sie hatte fast immer heftigen Heißhunger und wurde am ganzen Körper sehr dick. Im September 1902 will sie innerhalb dreier Wochen noch dicker geworden sein, so daß ihr die Kleider ziemlich plötzlich zu enge wurden, jetzt habe sie am ganzen Körper, überall, wo man hinfasse, Schmerzen; häufigen Brechreiz, viel Kopfschmerzen. Die Periode sei unregelmäßig, mache aber keine Beschwerden.

Am 31. Oktober 1902 wiederum Aufnahme.

Das 17jährige Mädchen ist 153,5 cm groß, besitzt einen kräftigen Knochenbau, geringe Muskulatur und ein entstellend reichliches Fettpolster. Der Brustumfang beträgt bei Exspiration 96, der Bauchumfang 90 cm. Das Gesicht hat eine bläulich-rote, im ganzen aber gesunde Farbe, die Lippen sind blaß-zyanotisch. Die Arme und Beine haben auch eine bläuliche Farbe. Die stärkste Fettentwicklung befindet sich an den Brüsten und den Bauchdecken, an den Streckseiten der Oberarme, an den Schultern, namentlich auch an den Unterschenkeln festes, sich wie Speck anfühlendes Fettpolster. An den Unterschenkeln bildet die Fettschicht die Form einer Manschette. Haut hier dicker als normal. Gesicht, Hände und Füße sind frei. Versucht man die „infiltrierte" Haut mit den Fingern aufzuheben, so wird heftiger Schmerz geäußert. An den Stellen, wo die Rockbänder und Strumpfbänder gesessen haben, fehlt die Infiltration, so daß an diesen Stellen eine tiefe Furche sich befindet.

An den Brust- und Unterleibsorganen findet sich nichts Abnormes. Die Sinnesorgane, Sensibilität, Motilität, Reflexe sind völlig normal.

Mäßig große parenchymatöse Struma, Herzaktion völlig regelmäßig, kein Tremor manuum, keine sonstigen Basedow-Symptome.

Die Therapie bestand in Einschränkung der Ernährung, Massage und Gymnastik, Bädern.

Allmählich wurden während der Monate November und Dezember die Fettinfiltrationen, namentlich an den Extremitäten geringer, so daß

die Kranke am 3. Januar 1903 wieder als leidlich arbeitsfähig auf ihren Wunsch entlassen werden konnte.

Bei der Entlassung betrug das Körpergewicht der Patientin 64,3 Kilo, trotzdem sie nach unserer Berechnung höchstens 1500 Kalorien pro Tag in ihrer Kost erhielt.

2. Zur selben Zeit, 12. November 1902, bekamen wir eine zweite Kranke in Beobachtung. Marie S., 19 Jahre alt, Bauerstochter. Der Vater ist magenleidend, die Mutter an Wassersucht gestorben, 8 Geschwister sind gesund. Niemand unter den Angehörigen hat ein ähnliches Leiden, oder einen Kropf. Als Kind hatte sie Masern, sonst war sie gesund. Die Regel trat im 16. Lebensjahr ein, später blieb sie ein ganzes Jahr aus. Jetzt ist sie wieder regelmäßig alle 4 Wochen, doch mit Kreuzschmerzen verbunden. Seit etwa dreiviertel Jahren (Winter 1901) hat die Kranke viel unter Müdigkeit, Schmerzen in der linken Bauchseite zu leiden gehabt. Sie ist im allgemeinen leistungsunfähiger geworden, z. B. hat sie nicht mehr so gut schwerere Lasten heben können. Seit dem März 1902 ist der Hals dicker geworden. Im Mai schwollen Hände und Füße an, gleichzeitig hat sie häufig nach dem Essen brechen müssen; einmal sei etwas hellrotes Blut im Erbrochenen gewesen.

Schmerzen und Hitzegefühl bestehen im Kopf, den Schultern, Knieen, Füßen, vermehrt wieder im Bauch, auch wurde sie im ganzen viel dicker. Im September 1902 war sie deshalb schon vorübergehend in Krankenhausbehandlung. In der Zeit, wo sie besonders dick wurde, will sie nur sehr wenig Appetit gehabt haben, so daß sie fast nichts habe essen können.

Ihre Beschwerden bestehen zurzeit in Atemnot bei stärkeren Bewegungen, Herzklopfen und den schon genannten brennenden Schmerzen in den verschiedenen Körperteilen; häufig Übelkeit und Erbrechen. Als sie deshalb am 12. November 1902 die Klinik aufsuchte, wurde folgender Befund erhoben: Patientin ist 153 cm groß, besitzt mittelkräftigen Knochenbau, Muskulatur spärlich, Fettpolster sehr reichlich, Gewicht 60,5 kg, Brustumfang 93, Bauchumfang 89 cm. Das Gesicht sieht gedunsen aus, Wangen und Lippen sind zyanotisch, ebenso die Unterschenkel. Brüste, Bauch, Gesäß zeigen Striae, sind außerordentlich fett, doch weich. An den Streckseiten der Oberarme von der Schulter bis zu ihrer Mitte je ein dicker, harter, sehr druckempfindlicher Fettwulst; an den Unterschenkeln über den Knöcheln zwei Manschetten von hartem Fett, die am festesten und schmerzhaftesten in der Gegend der Fibula sind. Hand- und Fußrücken sind beiderseits schwammig. Keine wirklichen Ödeme.

Am Hals befindet sich eine starke Struma. Die Vergrößerung betrifft hauptsächlich den mittleren und linken Lappen, die Struma reicht bis unter das Sternum hinunter. Im Mittellappen eine harte Zyste. Die Atmung ist oberflächlich, 32 mal in der Minute, erschwert. Stärkere Dyspnoe bei geringem Druck auf die Struma.

Die Herzgrenzen sind normal, der erste Herzton ist unrein, die Aktion nicht ganz regelmäßig und gleichmäßig. Die Pulszahl beträgt 112 in der Minute. Zeitweilig an den Händen feinschlägiger Tremor.

Im übrigen ergab die Untersuchung normalen Befund; Sensibilität völlig normal. Die Therapie bestand in Massage des ganzen Körpers und in Bädern.

Am 26. Januar 1903 suchte nun die erste Kranke Sophie W. wiederum die Klinik auf.

8 Tage lang war es ihr zu Hause gut ergangen, dann bekam sie wieder Hitzegefühl in der Haut, Schmerzen in den Beinen, Rücken, Bauch, Brust, Oberarme, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit.

Im Befund nichts wesentliches verändert. In der Regio epigastrica an den Unterschenkeln und in der Schultergegend wieder starke Fettinfiltration. Sie wog 66 Kilo. Beide Kranke bekamen gleichzeitig dieselbe Kost, welche etwa 1200 Kalorien enthielt.

Da die beiden Mädchen trotz dieser geringen Nahrungszufuhr und täglichem Massieren, Baden, Turnen und Arbeiten relativ wenig von ihrem Fettpolster einbüßten, wurden sie 14 Tage lang zu Bett gelegt, in einem Zimmer isoliert; im selben Zimmer war Tag und Nacht eine zuverlässige Schwester, welche lediglich zur Überwachung und Pflege dieser Kranken bestimmt war und die gereichten Speisen abwog. Die beiden Mädchen wurden täglich morgens nüchtern gewogen. Sie erhielten pro Tag 1000 Kalorien.

Marie S. wog am 4. Febr. 1903 55,0 kg und am 19. Febr. 52,9 kg = − 2,1 kg.

Sophie W. „ „ „ 63,0 „ „ „ „ 61,1 „ = − 1,9 kg.

Infolge dieser Entfettungskur wurden bei beiden Patientinnen die Schmerzen geringer, so daß sie nach weiterer 14tägiger Behandlung mit Massage und Gymnastik entlassen werden konnten.

Anfang März 1904 gelangten beide Mädchen auf unseren Wunsch wieder zur Aufnahme in die Klinik. Beiden war es mehrere Monate nach ihrer Entlassung im Februar 1903 zu Hause gut gegangen; sie hatten arbeiten können, ohne größere Beschwerden zu empfinden.

Sophie W. hatte sogar einen Dienst angetreten. Nach einem weiteren Vierteljahr hatte sie aber wieder das Krankenhaus aufsuchen müssen, da sie heftige Schmerzen in den Bauchdecken bekommen hatte.

Bei ihrer Untersuchung (März 1904) zeigten sich Fettwülste an den Oberarmen, mäßige Manschetten an den Unterschenkeln, dicker Wulst in der Regio epigastrica. Öfters Tachykardie. Psoriasis am behaarten Kopf und einzelne Fleckchen auf der Brust. Innere Organe ohne Besonderheit. Körpergewicht = 62 kg. Pat. ist arbeitsfähig.

Marie S. bekam 3 Monate nach ihrer Entlassung aus der Klinik wieder heftige Leibschmerzen und Erbrechen; auch sei sie in jener Zeit wieder viel dicker geworden. Kopfschmerzen, Herzklopfen, Appetitlosigkeit, Stuhlverstopfung traten dazu. Ihr Kropf wurde so groß, daß er ihr zweitweilig starke Atemnot verursachte. Seit November 1903 hat sie zweimal einen Krampfanfall gehabt, sie will mehrere Stunden bewußtlos gewesen sein. Zuckungen in Armen und Beinen dabei. Kein Zungenbiß, keine Verletzung.

Befund (März 1904): Große parenchymatöse Struma. Tachykardie, leichter Tremor. Dyspnoe infolge des Druckes durch die Struma, die zum Teil unter das Sternum reicht. Die Patientin ist fett, aber eigentliche, schmerzhafte „Fettinfiltrationen" bestehen nicht. Die Anfälle erweisen sich als hysterische. Sonstige Störungen von seiten des Nervensystems fehlen. Augenhintergrund, Reflexe, Sensibilität normal. Patientin ist äußerst willensschwach; Stimmung dauernd trübe. Innere Organe der Brust und des Bauches sonst ohne Besonderheit. Körpergewicht = 58 kg.

Patientin wird am 6. April 1904 zur partiellen Exstirpation des Kropfes der chirurgischen Klinik überwiesen.

XIX.

Aus der medizinischen Klinik in Tübingen.

Einige Beobachtungen über natürliche und künstlich erzeugte Leukotoxine.

Von

Dr. Henry Asbury Christian
aus Boston.

Die Rolle, welche die geformten Elemente des Blutes bei der Gerinnung spielen, ist vielfach untersucht worden. Einige Beziehungen der Leukozyten und der Blutplättchen zu dem genannten Vorgang wurden jüngst in der medizinischen Klinik in Tübingen studiert. Da es nun wünschenswert erschien, die Leukozyten ev. im zirkulierenden Blute schädigen zu können, ohne die anderen Formbestandteile zu beeinträchtigen, so folgte ich einer Aufforderung des Herrn Prof. Krehl, die Verwendung der Leukotoxine für diesen Zweck zu prüfen. Vorher war aber die Wirkungsart der Leukotoxine unter bestimmten Umständen zu beobachten.

Im Vergleich zu den Hämolysinen wurden die Leukotoxine nur wenig studiert. Über das Vorkommen natürlicher Leukotoxine konnte ich sogar nur eine einzige Angabe finden: Noguchi beobachtete[1]) eine Schädigung der Leukozyten von Krebsen durch das Serum mehrerer Poikilothermen.

Mehr bekannt ist über künstlich erzeugte Leukotoxine. Metschnikoff lehrte[2]) uns das Serum eines Tieres leukolytisch machen für die Zellen einer anderen Spezies durch Vorbehandlung mit dessen Milz oder Lymphdrüsen. Die Reaktion war spezifisch in dem Sinne, daß lediglich die Leukozyten derjenigen Tierart, deren Organe zur Vorbehandlung benutzt waren, beeinflußt wurden. Auf Metschnikoff's Mitteilung folgten dann die Beobachtungen von Besredka, Delezenne, Punk, Gladin, Ricketts,

1) Noguchi, Univ. of Pennsylvania, Med. Bull. XV 1902 S. 295.
2) Metschnikoff, Annales de l'Institut Pasteur T. 13. 1899 S. 760.

Bierry und Flexner, über die alle Sachs in seinem zusammenfassenden Referat „Die Zytotoxine des Blutserums" berichtet hat.[1]) Neißer und Wechsberg benutzten[2]) die Beeinträchtigung der Reduktionskraft gegenüber Farbstoffen als Maßstab für den Grad der Schädigung, welche ein Serum bei Leukozyten erzeugt. Jüngst hat dann noch Bunting[3]) die Beobachtungen Flexner's fortgesetzt und die Einwirkung von Lympho- und Myelotoxinen auf die im Kreislauf befindlichen Leukozyten der Gans studiert.

Bei allen Beobachtungen über Hämolyse gibt die Auflösung des Farbstoffs im Serum ein empfindliches und leicht nachweisbares Zeichen für die Schädigung der Erythrozyten. Die Einwirkung von Serum auf die Leukozyten zu beurteilen ist viel schwieriger. In der Regel hat man nach degenerativen Veränderungen ihrer Gestalt gesucht.

Wir sind zu der ursprünglich von van der Velde, sowie von Neisser und Wechsberg benutzten[4]) Methode die amöboiden Bewegungen der Leukozyten zu untersuchen zurückgekehrt, weil wir glaubten damit eine empfindlichere Reaktion zu gewinnen. Auf dem geheizten Objekttisch sind die polynukleären Zellen beweglich, wohl auch die mononukleären. Wir haben bei unseren Beobachtungen zwischen beiden Zellformen nicht unterschieden, der Ausdruck „Leukozyt" bezieht sich also bei uns auf beide.

Wir benutzten den von der Firma C. Zeiß hergestellten heizbaren Objekttisch. Mischungen von frischem Blut und Serum wurden in dünner Schicht unter Schutz vor Verdunstung mit der 3 mm Apochromatimmersion und Kompensationsokular 4 beobachtet. Die Herstellung der Serumverdünnung erfolgte annähernd genau durch Benutzung einer Platinöse von bestimmter Größe. Bei einiger Übung vergeht nur sehr kurze Zeit zwischen der Gewinnung des zu untersuchenden Blutes und der Herstellung des Präparats auf dem geheizten Objekttisch. Für jeden Versuch wurden Kontrollpräparate von unverdünntem Blut des gleichen Tieres hergestellt; ferner auch Präparate mit dem gleichen Verdünnungsgrad, aber mit indifferentem Serum. Stets wurden die Kontrollpräparate unter genau den gleichen Bedingungen wie die eigentlichen Präparate angefertigt, und nie wurde ein Urteil abgegeben, wenn nicht diese Kontrollpräparate eine lebhafte Bewegung der Leukozyten zeigten.

Wie wir glauben, gibt dies Verfahren eine recht empfindliche Reaktion auf etwaige toxische Eigenschaften eines Serums gegen-

1) Sachs, Biochemisches Zentralblatt 1 1903 S. 573, 613, 653, 693.
2) Neißer und Wechsberg, Münchener med. Wochenschr. 1900 S. 1261.
3) Bunting, Univ. of Pennsylvania Med. Bull. XVI 1903 S. 200.
4) Neisser und Wechsberg, Zeitschr. f. Hygiene 36 S. 327.

über Leukozyten und zeigt bereits geringe Grade der Schädigung derselben an.

Bekanntlich sind natürliche Hämolysine recht häufig. Wir legten uns nun zuerst die Frage vor, ob dieselben irgendwelche Beziehung zu natürlich vorkommenden Leukotoxinen haben. Um dies zu erfahren, brachten wir auf dem geheizten Objekttisch eine Reihe von Blutarten mit Serumproben zusammen, welche für das betreffende Blut hämolytisch wirken.

Beispiel:

Kaninchenblut	1 Öse	2′ 8″	Leukozyten bewegl.	Erythrozyten gelöst
Hundeserum	5 Ösen	20′ 25″	„	„
		1 St. 10′	„	„
		1 St. 30′	„	„
Kaninchenblut	1 Öse	5′	„	„
Hundeserum	10 Ösen	10′	„	„
		40′	„	„
		1 St. 30′	„	„

Kontrolle:

Kaninchenblut	1 Öse	10′ 15″	„	Erythrozyt. nicht gelöst
Kaninchenserum	5 Ösen	1 St. 15′	„	„
		1 St. 30′	„	„

Das Ergebnis aller unserer Beobachtungen ist in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2.

Serum	Blut	Leukotoxie	Serum	Blut	Leukotoxie
Kaninchen	Ratte	0	Gans	Mensch	0
„	Mensch	0	Frosch	Kaninchen	0
„	Meerschweinchen	0	„	Ratte	0
			„	Mensch	0
Ratte	Kaninchen	0	„	Meerschweinchen	0
Hund	Kaninchen	0			
„	Ratte	0	„	Salamander*)	0
„	Mensch	0	Salamander	Kaninchen	0
Huhn	Kaninchen	0	„	Ratte	0
„	Ratte	0	„	Mensch	0
„	Mensch	0	„	Meerschweinchen	0
„	Hund	+			
Gans	Kaninchen	0	„	Frosch*)	0
„	Ratte	0			

Unter den von uns untersuchten Sera lösen einzelne die Erythrozyten der Blutarten, mit welchen sie zusammengebracht wurden, auf, andere nicht. Das einzige Beispiel für ein natür-

*) Beobachtungen bei Zimmertemperatur.

liches Leukotoxin fanden wir im Huhnserum gegenüber den weißen Blutzellen des Hundes. Wir haben dies natürlich genau verfolgt und haben z. B. wiederholt Huhnserum mit anderen Arten von Leukozyten zusammengebracht: nie fanden wir, daß andere Blutzellen als die des Hundes geschädigt wurden.

Daraus geht die relativ große Seltenheit der natürlichen Leukotoxine hervor: zwischen Hämolysinen und Leukotoxinen scheint keine direkte Beziehung zu bestehen.[1])

Zum Studium der künstlich erzeugten Leukotoxine behandelten wir Kaninchen intraperitoneal mit einer Emulsion von Rattenmilz in 0,9 proz. Kochsalzlösung. Jedes Kaninchen erhielt $^1/_2$ Milz. Dadurch wurde das Kaninchenserum für die Leukozyten der Ratte toxisch, wie folgendes Beispiel zeigt:

Tabelle 3.

Rattenblut	1 Öse	5′ 10″	Leukozyten unbeweglich
Kaninchenserum A	4 Ösen		
Rattenblut	1 Öse	5′	Leukozyten beweglich
Normales Kaninchenserum	4 Ösen	1 St. 30′	„

Während zweier Monate erhielten Kaninchen je 8 solcher Injektionen in unregelmäßigen Zeiträumen. Ihr Serum hob dann in der Verdünnung 1:1 die Beweglichkeit der Rattenleukozyten sofort auf. In diesen und selbst in stärkeren Lösungen zeigten die gelähmten weißen Blutzellen selbst nach 20stündigem Aufenthalt keine Spur einer Auflösung; sie erschienen höchstens ein wenig gequollen und etwas weniger granuliert als im Anfang.

Diese leukotoxischen Kaninchensera waren gleichzeitig, wie eingehende quantitative Versuche erwiesen, in hohem Grade hämolysierend geworden.

Das gleiche Ergebnis bezüglich der Leukozyten und Erythrozyten erzielten wir mit dem Serum von Ratten, welche mit Kaninchenmilz behandelt wurden.

Da die Milz doch wahrscheinlich in irgendwelcher Beziehung zum Blutleben steht, könnte man vermuten, daß die durch Milzinjektion erzeugten Veränderungen in diesem Sinne spezifisch sind, daß dieselben lediglich nach Injektion von hämatopoetischen Organen entstehen. Wir haben deswegen Kaninchen auch mit Injektionen von Lebersubstanz behandelt, indem wir ihnen etwa die gleiche

1) Vgl. die Angaben von Neisser und Wechsberg, l. c. über Leukozidin und Hämolysin der Staphylokokken.

Menge davon gaben, wie bei den vorhergenannten Einspritzungen Milz verabreicht worden war. Das so gewonnene Serum zeigte die gleichen leukotoxischen und hämolytischen Eigenschaften. Irgendwelche sichtbare quantitative Unterschiede zwischen diesen beiden Arten von Sera haben wir nicht auffinden können. Auch das durch Einspritzung von Nierenemulsion gewonnene Serum wirkte genau in der gleichen Weise und Stärke.

Um dem Einwand zu begegnen, daß das mit den Organen eingespritzte Blut die Entstehung der Leukotoxine zur Folge habe, haben wir noch die Nieren entbluteter Ratten von der Arterie aus mit 0,9 proz. Kochsalzlösung so lange durchgespült, bis das ganze Organ blaßgrau aussah, so daß es sicher kein Blut mehr enthielt. Wir wählten zu diesem Versuche Nieren, weil bei diesen das Freisein von Blut am leichtesten zu erreichen ist. Mit einer halben solchen Niere in Emulsion wurden dann Kaninchen behandelt und zwar erhielt jedes Tier 4 solche Injektionen innerhalb von 5 Wochen. 4 Tage nach der letzten Injektion wurden die Tiere getötet und entblutet. Das Serum derselben war dann ebenfalls leukotoxisch wie das der oben erwähnten Tiere. Ebenso wirkte es hämolytisch.

Nach Abschluß dieser Beobachtungen veröffentlichte Pearce[1]) eine Arbeit über Nephrotoxine. Er stellte nephrotoxisches Serum her genau in der gleichen Weise wie wir. Dieses Serum war gleichzeitig hämolytisch und Pearce beschreibt dies als einen Beweis dafür, daß ein in dieser Weise entblutetes und gewaschenes Organ die Produktion von zytotoxischem Serum hervorruft. Ähnliche Ergebnisse erzielte er durch Einspritzung von gewaschener Leber.

Diese Beobachtungen stimmen gut überein mit denjenigen von Moxter[2]) und v. Dungern[3]): die Injektion von blutfreien Zellen (Spermatozoen, Flimmerepithelien) führte zur Entstehung eines Serums, welches toxisch für die genannten Zellen und zugleich hämolytisch war.

Kaninchen, welche mit gewaschenen roten Blutkörperchen oder mit zellfreiem Blutserum der Ratte in genau der gleichen Weise wie oben erwähnt behandelt waren, bekamen kein leukotoxisches Serum.

---

1) Pearce, University of Pennsylvania Med. Bull. XVI 1903 S. 217.
2) Moxter, Deutsche med. Wochenschr. 1900 S. 61.
3) v. Dungern, Münchener med. Wochenschr. 1899 S. 1228.

Beispiel:

Rattenblut	1 Öse	10′	Leukozyten beweglich
Kaninchenserum C	5 Ösen	15′	„
		20′	„
		1 St.	„
		1 St. 20′	„

Kaninchen C ist mit zellfreiem Blutserum der Ratte behandelt.

Rattenblut	1 Öse	5′	Leukozyten beweglich
Kaninchenserum D	5 Ösen	20′	„
		25′	„
		1 St. 15′	„

Kaninchen D ist mit gewaschenen roten Blutkörperchen der Ratte behandelt.

Es ist also erwiesen, daß leukotoxisches Serum durch die Injektion von Milz, Leber oder Niere erzeugt werden kann. Keinesfalls hängt dies zusammen mit der Einspritzung von Blut oder Blutkörperchen, sondern die Zellen der Organe selbst sind das Maßgebende für die Bildung der Leukotoxine. Mit anderen Worten: leukotoxisches Serum ist nicht in dem Sinne spezifisch, daß es nur mit Hilfe der Zellen des Blutes oder der blutbildenden Organe erzeugt werden kann. Sondern es vermag auch zu entstehen durch die Einwirkung von Zellen gänzlich anderer Art und Funktion, sowie völlig anderen Ursprungs. Eine Spezifität würde nur in dem Ehrlich'schen Sinne gemeinsamer Atomgruppen vorstellbar sein.

Bezüglich des Verhaltens gegen Leukozyten anderer Herkunft als von der Spezies, mit deren Organen die Behandlung vorgenommen worden war, ist es bei den Leukotoxinen gerade wie bei den Hämolysinen: sie wirken nur gegen die weißen Blutzellen der ganz bestimmten zur Vorbehandlung benutzten Tierart.

Das steht in vollkommener Übereinstimmung mit den Erfahrungen von Metschnikoff[1]) und Besredka[2]). Indessen einzelne Ausnahmen fanden diese Forscher ebenso wie wir. Z. B. sahen wir das Serum eines für Rinderblut leukotoxisch gemachten Meerschweinchens auch giftig gegen die weißen Blutzellen des Kaninchens wirken. Dieser Punkt ist völlig analog den Beziehungen der Hämolyse. Auch an den Leukotoxinen also erweisen sich wieder die von Ehrlich und Morgenroth betonten Beziehungen als richtig. Zellen, die sich morphologisch und funktionell so außerordentlich nahe stehen wie die Leukozyten verschiedener Säugetierspezies, sind in dieser chemischen Beziehung, eben gewissen Toxinen gegenüber,

1) Metschnikoff, Annales Pasteur 13 1899 S. 760.
2) Besredka, Annales Pasteur 14 1900 S. 390.

viel weiter voneinander entfernt als von Zellen der Epithelgruppe, welche funktionell und genetisch nicht das geringste mit ihnen zu tun haben, die aber von einer bestimmten Tierart stammen.

Die Vorstellungen der Ehrlich'schen Theorie würden, wie bekannt, gerade auch diese Erscheinungen erklären.

Die Leukotoxine werden ebenso wie die Hämolysine durch halbstündige Erwärmung auf 55° zerstört. Ebenso leiden sie, wenn sie längere Zeit aufbewahrt werden, man muß also mit frischem Serum arbeiten. Die Möglichkeit eines weiteren Irrtums liegt darin, daß Bakterien, welche in einem aufbewahrten Serum wachsen, Leukotoxine erzeugen. Die bakteriell, speziell die durch den Staphylococcus aureus erzeugten Leukotoxine sind von Van de Velde[1]), Bail[2]) und anderen studiert worden. Sie werden auch durch die Mikroorganismen der gewöhnlichen Fäulnis erzeugt und sind natürlich sehr leicht imstande Versuche wie die meinigen zu stören.

Natürliche und erworbene Hämolysine kommen also vor ohne daß das betreffende Serum zugleich leukotoxisch ist. Dagegen konnten wir nie ein leukotoxisches Serum beobachten, welches nicht zugleich hämolytisch gewesen wäre. Das ist sehr hinderlich für die Ausführung des anfangs angeführten Gedankens: jedes leukotoxische Serum, welches wir für das Studium der Gerinnung verwenden wollten, würde gleichzeitig Hämolyse hervorrufen.

1) Van de Velde, La cellule 10 S. 403.
2) Bail, Archiv f. Hygiene 30, 1897 S. 248.

XX.

Aus der medizin. Klinik in Tübingen.

Über die gerinnungshemmende Wirkung des Kobragiftes.

Von

Dr. P. Morawitz,
Assistenzarzt der Klinik.

In einer früheren Mitteilung (1) haben wir zu zeigen versucht, daß die Entstehung des Fibrinfermentes ein komplizierterer Vorgang ist, als man früher anzunehmen geneigt war. Es hatte sich herausgestellt, daß das Fibrinferment nicht, wie man bisher meinte, aus einem einheitlichen Proferment unter Einwirkung von Kalksalzen entsteht, sondern daß zwei verschiedene und voneinander wohl zu trennende Substanzen dem Begriff des Profermentes im Sinne von Arthus (2) und Pekelharing (3) entsprechen; diese Substanzen können nur unter Einwirkung von Kalziumionen miteinander reagieren und das aktive Thrombin bilden. Für die unwirksamen Vorstufen des Fibrinfermentes haben wir vorläufig die Bezeichnung Thrombogen und Thrombokinase vorgeschlagen, indem wir annehmen, daß das erstere wenigstens zum Teil dem Proferment, letzteres wahrscheinlich teilweise den zymoplastischen Substanzen Alexander Schmidt's (4) entspricht.

Seitdem eine Trennung der beiden Vorstufen des Fibrinfermentes mit Sicherheit durchgeführt worden ist, kann man mit mehr Aussicht auf Erfolg als bisher daran gehen den Mechanismus zu untersuchen, welcher die Wirkung verschiedener gerinnungshemmender Agentien bedingt.

Bereits bei Gelegenheit der Besprechung der Antifibrinfermente, die im Blutegelextrakt und in dem durch Peptoninjektionen erhaltenen ungerinnbaren Blute sich finden, wurde ausführlicher erörtert, daß man es in diesen Fällen mit Körpern zu tun hat, die ihre Wirkung gegen das fertige Fibrinferment und vielleicht das Thrombogen, nicht aber gegen die Thrombokinase richten (5). Auf

anderem Wege sind Fuld und Spiro (6) ebenfalls zu der Anschauung gelangt, daß ein Neutralisationsverhältnis zwischen diesen Antikörpern und dem Zytozym (= Thrombokinase) nicht besteht.

Nun kennt man jedoch noch eine große Reihe anderer Substanzen, die ebenfalls die Gerinnung des Blutes in spezifischer Weise hemmen oder verhindern; es war zu erwarten, daß der Mechanismus der Hemmung nicht in allen Fällen der gleiche sein würde. Ein Anfang in der Untersuchung verschiedener Plasmata nach dieser Richtung ist kürzlich auf unserer Klinik von Boggs (7) gemacht worden. Er stellte nämlich fest, daß das durch Injektion von Gewebssaft, also Kinase, erhaltene ungerinnbare Blut sicher kein Antithrombin, vielleicht aber eine Antikinase enthält, oder daß die Reaktion zwischen dem Thrombogen und der Kinase behindert ist. Häufig beobachtet man nach Injektion von Gewebssaft, besonders wenn größere Mengen in Anwendung kommen, intravaskuläre Thrombosen, während das übrige Blut ungerinnbar ist, wie man das bereits durch die Versuche von Wooldridge (8), Wright (9) und Groth (10) wußte.

Im Anschluß an diese Beobachtungen erschien es wünschenswert die Ursachen der gerinnungshemmenden Wirkung des Schlangengiftes auf das Blut zu untersuchen, da in der Literatur einige Beobachtungen vorlagen, die auf ziemlich weitgehende Analogien zwischen der Wirkung der Gewebssäfte und der Schlangengifte auf die Blutgerinnung hinwiesen.

Daß das Blut von Tieren, die durch Schlangenbiß zugrunde gegangen waren, zuweilen ungerinnbar ist, scheint eine sehr alte Erfahrung zu sein, auf die bereits Fontana (11) hinweist. Dagegen sind systematische Untersuchungen über die Ursachen dieses Phänomens erst in recht geringer Zahl angestellt worden. Brainard (12) und Weir-Mitchell (13) bestätigten die Beobachtung von Fontana (11) und machten darauf aufmerksam, daß eine Gerinnungshemmung nach Injektion von Schlangengift nur dann zu beobachten ist, wenn das Gift Gelegenheit hat sich ausgiebig mit dem Blute zu mischen, während sich bei Tieren, die unmittelbar nach der Injektion gestorben sind, intravaskuläre Thrombosen finden. Halford (14) fand nach Injektion des Giftes mehrerer australischer Schlangen Gerinnungshemmung.

Ausführlicher haben sich mit dem Problem Heidenschild (15), Martin (16), und Stephens und Myers (17) beschäftigt.

Heidenschild (15), der unter Alexander Schmidt arbeitete, glaubte die Ungerinnbarkeit des Blutes nach Injektion

der Gifte von Naja und Crotalus gemäß der Theorie Schmidt's dadurch erklären zu können, daß unter Einwirkung des Giftes das Protoplasma der Leukozyten seine Spaltbarkeit verliert, während das Blutplasma selbst noch fähig ist aus normalem Protoplasma Fibrinferment abzuspalten, da Zusatz normaler Leukozyten das durch Schlangengiftinjektionen ungerinnbar gewordene Blutplasma schnell koaguliert. Diese Ausführungen scheint Alexander Schmidt späterhin, nachdem er seine Theorie der Blutgerinnung weiter ausgebaut hatte, nicht mehr für ausreichend gehalten zu haben, da er am Schluß seiner letzten zusammenfassenden Darstellung des Gerinnungsvorganges die Vermutung ausspricht, daß das Schlangengift nach Art des von ihm gefundenen gerinnungshemmenden Zytoglobin wirken möchte. Schmidt war jedoch nicht mehr in der Lage hierüber weitere Untersuchungen anzustellen.

Die ausführlichste Studie über den Einfluß von Schlangengift auf die Blutgerinnung stammt von Martin (16). Er untersuchte das Gift der australischen Gattung Pseudechis porphyraceus und fand dabei eine sehr merkwürdige und bis in die Einzelheiten gehende Analogie mit der Wirkung der Gewebssäfte (Wooldridge's Gewebsfibrinogen). Die Wirkungen, die Martin durch Injektion dieses Giftes erzielte, ähneln durchaus denen, die Wooldridge, Boggs etc. nach Injektion von Thrombokinase in die Blutbahn beobachtet hatten. Es fand sich also zunächst eine positive Phase der Gerinnung, die häufig zu ausgedehnten Thrombosen führte, dann folgte eine negative, in der das Blut ungerinnbar war, jedoch auf Zusatz von Fibrinferment, Gewebssaft, Verdünnen mit Wasser, Durchleiten von CO_2 und zuweilen auf Zusatz von Chlorkalzium noch gerann. In vitro hatte das Gift einen etwas verzögernden Einfluß auf die Gerinnung und es bildeten sich nur lockere Gerinnsel, während Weir-Mitchell und Reichert (18) durch Auffangen von Blut in einer starken Lösung von Klapperschlangengift die Gerinnung vollständig aufheben konnten. Martin glaubt nicht, daß das Gift durch einen Gehalt an Gewebsfibrinogen oder Nukleoalbumin (= Thrombokinase) diese Wirkungen hervorruft, sondern spricht die Vermutung aus, daß vielleicht durch die Hämolyse, welche unter der Einwirkung des Giftes stattfindet, Nukleoalbumin aus den Blutzellen in Freiheit gesetzt wird. Daher also die große Ähnlichkeit mit den Erscheinungen nach Injektion von Gewebssaft.

Endlich haben Stephens und Myers (17) auch der extra-

vaskulären Wirkung des Kobragiftes auf die Blutgerinnung ihre Aufmerksamkeit zugewandt. Sie fanden, daß Kobragift in vitro die Gerinnung des Blutes verhindern und daß diese Hemmung durch vorherige Mischung des Giftes mit Calmette'schem Giftimmunserum aufgehoben werden kann.

Da die neuere Anschauung über die Entstehung des Fibrinfermentes durch das Zusammenwirken mehrerer Faktoren eine weitergehende Aufklärung der gerinnungshemmenden Wirkung des Schlangengiftes in Aussicht stellte, unternahm ich es zu untersuchen, wie man sich den Mechanismus der Wirkung des Schlangengiftes vorzustellen hat, resp. ob das Schlangengift auf das Fibrinogen, das Fibrinferment oder nur auf die eine oder andere Vorstufe desselben wirkt, ferner ob die gerinnungshemmende Wirkung des Schlangengiftes eine direkte ist, oder ob sie eine vitale Reaktion des Organismus erfordert.

Durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Geheimrat Ehrlich und Herrn Professor Calmette war ich in der Lage über eine größere Menge Kobragift zu disponieren. Beiden Herren sei an dieser Stelle bestens gedankt.

Im folgenden sollen unsere Erfahrungen über die gerinnungshemmende Wirkung des Kobragiftes kurz dargelegt werden. Man wird sich dabei erinnern müssen, daß die Wirkung der Gifte verschiedener Schlangen auf die Blutgerinnung nicht gleich intensiv, vielleicht auch in ihrem Prinzip verschieden ist, wodurch sich vielleicht manche Widersprüche erklären.

A. Einfluß von Kobragift auf die Gerinnbarkeit des Blutes bei intravenöser Injektion.

Es wurden im ganzen 8 Versuche, 6 an Kaninchen und 2 an Hunden, angestellt, die im wesentlichen die gleichen Resultate gaben.

Zur Verwendung kam eine 1 % Lösung von Kobragift in physiologischer Kochsalzlösung.

Die Kaninchen erhielten pro Kilo 0,01, die Hunde 0,0075 g Gift.

Die Tiere starben entweder unmittelbar oder wenige Minuten nach der Injektion des Giftes an Atemlähmung.

Das aus der Karotis entleerte oder aus der Vena cava nach dem Tode mittels Aspiration gewonnene Blut war in allen Fällen ungerinnbar, falls man so lange gewartet hatte, daß eine gleichmäßige Verteilung des Giftes im Kreislauf angenommen werden

konnte. Unmittelbar nach der Injektion war das aus der Karotis eines Hundes entleerte Blut noch gerinnbar, zeigte aber keine beschleunigte Gerinnung, also keine positive Phase, wie man sie nach Injektion von Gewebssaft sehen kann, was mit den Angaben von Heidenschild (15) übereinstimmt, der eine positive Phase nur in wenigen Fällen nachweisen konnte. Thrombosen, wie Martin (16) sie nach Injektion des Giftes von Pseudechis häufig sah, wurden nie gefunden. Auch Ragotzi (19) konnte nach Injektion von Kobragift nur kleinste Thrombosen in den Lungengefäßen mit Hilfe der Filehne'schen Selbstfärbemethode nachweisen, während Vollmer (20) die Thrombosen vermißte.

Das entleerte Blut zeigte bei Hund und Kaninchen insofern eine wesentliche Differenz, als im Hundeblut sich schon im Kreislaufe eine außerordentlich intensive Hämolyse geltend machte. Demgemäß war das zentrifugierte Hundeplasma tief dunkelrot gefärbt, während beim Kaninchen die Hämolyse nur geringfügig war. In einigen Fällen war das Plasma kaum spurenweise rot gefärbt. Diese Beobachtung, die mit den Versuchen von Kyes (21) über die Hämolyse durch Kobragift gut übereinstimmt, zeigt jedenfalls, daß die Hämolyse nicht etwa die Ursache der Ungerinnbarkeit ist und man also nicht annehmen kann, daß durch Zerstörung geformter Elemente gerinnungshemmende Substanzen in das Plasma übergetreten seien. Er würde das auch nicht mit der Erfahrung übereinstimmen, daß Gifte, die geformte Elemente zerstören, zu einer Verkürzung, nicht aber zu einer Verlängerung der Gerinnungszeit führen.

Auffallend war, daß das aus der Vena cava in die Bauchhöhle entleerte Blut im Gegensatz zu dem direkt aus den Gefäßen entnommenen schnell, aber locker gerann. Wir hatten Gelegenheit etwas Ähnliches schon früher zu beobachten. Das in die Bauchhöhle entleerte Blut gerinnt stets ganz außerordentlich schnell, wie man es sonst nur beim Vogel oder bei Zusatz von Gewebssaft, also von Thrombokinase, beobachtet. Trotzdem enthält die Bauchhöhle keine nachweisbare Menge von Thrombokinase; denn Gansplasma, das vorsichtig in die Bauchhöhle eines eben gestorbenen Hundes gebracht wird, bleibt längere Zeit flüssig, obwohl es durch Gewebssaft vom Hunde sehr schnell zur Gerinnung gebracht wird. Man wird daher annehmen müssen, daß von den Endothelien der Bauchhöhle oder der Gewebsflüssigkeit ein uns noch unbekannter spezifischer Einfluß ausgeht, der entweder die Abgabe des Fibrinfermentes und seiner Vorstufen resp. die Entstehung desselben

oder seine Wirkung auf das Fibrinogen begünstigt. Man hat Anhaltspunkte dafür, daß das Zusammenwirken des Thrombogens, der Thrombokinase und der Kalksalze eines mechanischen oder chemischen Anstoßes bedarf. So haben Bordet und Gengou (22) gezeigt, daß vollkommen zellenfreies Plasma, das durch Zentrifugieren in paraffinierten Röhren gewonnen wurde, beim Ausgießen in ein Reagensglas in Berührung mit den Glaswänden sehr schnell gerinnt, während es im paraffinierten Gefäß lange Zeit flüssig bleiben kann. Ferner haben wir nachweisen können, daß die Hauptursache der Ungerinnbarkeit des Peptonplasmas darauf beruht, daß das Zusammenwirken der Fermentbildner, die im Peptonplasma sich vorfinden, aus noch unbekannten Gründen behindert ist. Nun konnten wir aber 2 mal sehen, daß bei einer schwachen Peptonvergiftung das in die Bauchhöhle entleerte Blut schnell koagulierte, während das aus dem Gefäß entnommene Blut über 24 Stunden flüssig blieb. Daher ist es wahrscheinlich, daß die Wirkung der Endothelien der Bauch- und Brusthöhle resp. der Gewebsflüssigkeit sich in dem Sinne geltend macht, daß es die Entstehung des Fibrinfermentes aus seinen Vorstufen begünstigt.

Daß die Peritonealhöhle nicht etwa Kinase enthält, kann man schon daraus ersehen, daß Aszitesflüssigkeiten, die nach der Punktion mehrere Tage vollkommen flüssig blieben, auf Zusatz von Kinase, wie wir gesehen haben, sehr häufig in kurzer Zeit (etwa ½ Stunde) gerinnen. Sie enthalten also Thrombogen, wenn auch nicht in sehr bedeutender Menge, und Fibrinogen sowie Kalksalze. Zur spontanen Gerinnung fehlt also nur die Kinase. Dagegen ist es auffallend und mit unserer bisherigen Kenntnis von der Wirkung der Endothelien nicht recht in Einklang zu bringen, daß zuweilen entzündliche pleuritische Exsudate, die außerhalb des Körpers ziemlich schnell Gerinnsel bilden, also sowohl Trombogen als Kinase enthalten, innerhalb der Pleurahöhle flüssig bleiben.

Übrigens gibt es auch Ergüsse, die trotz Anwesenheit von Fibrinogen nicht schon auf Zusatz von Kinase, sondern erst unter Einwirkung von Fibrinferment gerinnen. Es fehlt ihnen also auch das Thrombogen und gerade darin liegt u. E. ein wichtiger Hinweis darauf, daß auch das Thrombogen nicht schon im zirkulierenden Plasma gelöst sich findet.

Die Untersuchung des durch Injektion von Schlangengift gewonnenen ungerinnbaren Plasmas führte nicht zu ganz eindeutigen Resultaten, obwohl im wesentlichen die Beobachtungen von Martin (16) und Heidenschild (15) bestätigt werden konnten.

Das Kobragiftblut gerann in manchen Fällen spontan. Doch waren die Gerinnungen meistens nur partiell und sehr locker. Einige Male konnte man eine beginnende Gerinnung an der Oberfläche der Flüssigkeit beobachten, während die tieferen Schichten flüssig blieben. Auch das abgeschleuderte Plasma gerann bisweilen noch nach ein oder mehreren Tagen.

Das Kobragiftplasma zeigt in mancher Beziehung Analogieen mit dem Peptonplasma.

Es gerinnt wie dieses regelmäßig auf Zusatz von Gewebssaft, also Kinase, jedoch nicht immer gleich schnell und im ganzen nicht so prompt wie Peptonplasma. Auf Zusatz geringer Mengen von Gewebssaft erfolgen zuweilen sogar nur sehr träge fortschreitende, oft sogar partielle Gerinnungen. Durch reichlichen Zusatz ließ sich aber in allen Fällen ziemlich schnelle Gerinnung erzielen. Durch diesen Versuch wird jedenfalls dargetan, daß das Kobragiftplasma Thrombogen und Fibrinogen enthält, die Gerinnungshemmung also nicht durch Mangel dieser beiden Faktoren bedingt ist.

Ferner gerinnt das Kobragiftplasma konstant auf Zusatz von Serum, also Fibrinferment. Hier waren die Resultate insofern nicht ganz eindeutig, als man zuweilen eine deutliche Verzögerung der Gerinnung gegenüber der einer Fibrinogenlösung bei Anstellung quantitativer Gerinnungsversuche konstatieren konnte. Jedoch war sie keineswegs immer deutlich nachzuweisen, jedenfalls würde das Antithrombin, dem man diese Hemmung zuschreiben müßte, nicht im entferntesten hinreichen um die langsame Wirkung geringer Mengen zugesetzten Gewebssaftes zu erklären. In dieser Hinsicht entspricht also das Kobragiftplasma nicht dem Peptonplasma, das ein sehr wirksames Antithrombin enthält, während die zuweilen beobachtete gerinnungsverzögernde Wirkung im Kobragiftplasma vielleicht auf das normalerweise im zirkulierenden Blute beobachtete Antithrombin bezogen werden könnte.

In anderer Hinsicht näherte sich das Giftplasma wieder dem Peptonplasma: in einigen Fällen gerann es nämlich bei Neutralisation mit verdünnter Essigsäure und beim Verdünnen mit destilliertem Wasser. Jedoch trat diese Erscheinung, die schon von Martin beobachtet worden ist, ebenfalls nicht in jedem Falle auf. Auch erfolgten die Gerinnungen langsamer als im Peptonplasma und die auf diese Weise zum Gerinnen gebrachten Plasmata koagulierten auch langsam spontan, während in einigen Fällen (Hundeplasma) eine Gerinnung weder nach Wasserzusatz noch nach Neutralisation mit Essigsäure zu beobachten war.

Durch Zusatz von Chlorkalzium konnte keine Gerinnung ausgelöst werden.

Faßt man die hier mitgeteilten Resultate der Untersuchung des Giftplasmas kurz zusammen, so ergibt sich, daß man auf diesem Wege zu einer vollständig klaren Vorstellung über die Wirkung des Kobragiftes nicht kommen kann. Denn einerseits besitzt dieses Plasma gewisse Ähnlichkeiten mit dem Peptonplasma, andererseits wieder unterscheidet es sich von demselben durch die Abwesenheit eines Antithrombin in größeren Mengen und durch die nicht ganz konstanten Resultate, die man mit einigen von den Mitteln erhält, die Peptonplasma stets in kürzester Zeit koagulieren. Vom Gansplasma wiederum unterscheidet es sich dadurch, daß es unter Umständen aus sich heraus zum Gerinnen gebracht werden kann ohne Zusatz von Kinase oder Ferment, ferner durch die langsamere resp. schwächere Wirkung der Gewebssäfte.

Am meisten Ähnlichkeit schien es noch mit dem Plasma zu haben, das Boggs durch Injektion von Gewebssaft, also Kinase erhalten und als „Kinaseplasma" bezeichnet hatte. Auch dieses Plasma gerann auf Zusatz geringer Mengen Serum leicht, während es durch Gewebssaft viel schwerer koaguliert wurde, also gerade umgekehrt wie Peptonplasma.

Daher lag die Möglichkeit vor, daß die Ungerinnbarkeit des Plasmas auch bei Injektion von Kobragift von einer vitalen Reaktion des Organismus abhängig wäre, wie es ja auch Martin für die Wirkung des Giftes von Pseudechis vermutet. Daß Kobragift auch in vitro die Gerinnung verhindern kann, war durch die Untersuchungen von Stephens und Myers (17) erwiesen. Es fragte sich also nur darum, ob außerdem noch eine vitale Reaktion des Organismus bei Injektion des Giftes mitspielt und durch was für einen Mechanismus sich die gerinnungshemmende Wirkung und die Eigentümlichkeiten des Giftplasmas erklären lassen.

Darüber konnten künstliche Gerinnungsversuche Aufschluß geben.

B. Die Wirkung des Kobragiftes auf die Gerinnung des Blutes in vitro.

Nach den Angaben der Literatur, besonders den Untersuchungen von Stephens und Myers (17) war anzunehmen, daß das Kobragift auch in vitro die Gerinnung mehr oder weniger verzögert oder vollständig hemmt.

Das ist in der Tat der Fall. Das Kobragift verhindert die

Gerinnung des ausfließenden Blutes sowohl beim Hunde als beim Kaninchen.

Mithin enthält also das Kobragift selbst ein gerinnungshemmendes Prinzip. Zum Zustandekommen der Ungerinnbarkeit des Blutes bei Einführung des Giftes in die Zirkulation ist eine vitale Reaktion des Organismus überhaupt nicht erforderlich. Man kann diese Behauptung durch mehrere Erwägungen stützen. Denn erstens ist die Konzentration des Giftes, die hinreicht, um das Blut in vivo und vitro am Gerinnen zu verhindern, annähernd dieselbe, wie folgende Rechnung zeigt: je 10 ccm Kaninchenblut wurden in 1, 0,5, 0,25 ccm und 2 Tropfen einer 1 proz. Lösung von Kobragift aufgefangen. Sämtliche Proben blieben flüssig, nur bei der letzten zeigte sich in einem Falle eine kleine Gerinnung. Der Prozentgehalt an Kobragift beträgt demnach in diesen Proben 0,001, 0,0005, 0,00025 und 0,0001 %. Injizieren wir aber einem Kaninchen von etwa 2000 g 0,02 g Gift, so wird, wenn man die Blutmenge des Kaninchens auf 200 ccm schätzt, die Konzentration des Giftes in dem Blut etwa ebenfalls 0,0001 % Gift betragen, also eine Menge, die auch in vitro hinreicht, um die Gerinnung zu verhindern.

Weiterhin können wir unsere Ansicht, daß keine vitalen Reaktionen die Ungerinnbarkeit des Blutes nach Giftinjektionen bedingen, durch folgende Beobachtung weiter begründen: das in Giftlösung aufgefangene Blut verhält sich allen Reagentien gegenüber ähnlich, wie das durch intravitale Injektion gewonnene, d. h. es gerinnt auf Zusatz von Gewebssaft und Fibrinferment, bei geringen Giftkonzentrationen auch auf Verdünnung mit Wasser etc. Jedoch läßt sich bei Vergleich der Plasmata mit einem verschiedenen Gehalt an Kobragift schon ohne weiteres feststellen, daß die durch Kinase bewirkten Gerinnungen in den Proben mit stärkerer Giftkonzentration nur sehr langsam verlaufen und zuweilen partiell sind. Es deutet das darauf hin, die Ursache der Gerinnungshemmung in einer Wirkung des Schlangengiftes zu suchen, die sich vornehmlich gegen die Kinase richtet. Künstliche Gerinnungsversuche gaben über die Wirkung des Schlangengiftes weiteren und, wie mir scheint, hinreichenden Aufschluß.

Zunächst konnte man sich bei Hinzufügen von Kobragift zu fermenthaltigem Serum und Vergleich der fermentativen Wirkung dieses und eines Normalserums gegenüber einer Fibrinogenlösung leicht davon überzeugen, daß das Gift in den Konzentrationen, in welchen es die Gerinnung vollkommen hindert, keinen wesentlichen Einfluß auf die Wirkung des fertigen Fermentes hat, was übrigens

aus den Versuchen mit dem durch Injektion gewonnenen Plasma und Serum bereits geschlossen werden konnte. Also wirkt das Schlangengift durch Behinderung der Entstehung, nicht aber der Wirkung des Fermentes.

Die nächste Frage war nun, ob die Wirkung so aufzufassen ist, daß Schlangengift etwa die Sekretion der Kinase seitens der geformten Elemente aufhebt oder ob es die Reaktion zwischen Kinase und Thrombogen hindert.

Es ließ sich zeigen, daß letzteres der Fall ist. Das Schlangengift vermag, wenn es in genügender Konzentration mit Kinase gemischt wird, den aktivierenden Einfluß derselben auf das Thrombogen später zugesetzten Serums zu paralysieren. Auch durch Zusatz reichlicher Mengen von Chlorkalzium läßt sich diese Wirkung nicht ausschalten, was dafür spricht, daß eine Bindung der Kalksalze durch das Schlangengift keine Rolle spielt. Läßt man dagegen das Schlangengift auf eine Mischung von Serum und Kinase einwirken, wo also eine Aktivierung des Thrombogens bereits stattgefunden hat, so hat der Zusatz des Schlangengiftes keine oder nur eine sehr geringe Wirkung, was mit der Tatsache übereinstimmt, daß Schlangengift die Wirkung des fertigen, im Serum enthaltenen Thrombins nicht wesentlich behindert.

Zu diesen Versuchen wurde eine durch Eindampfen von Thymusextrakt im Vakuum in Form eines Pulvers gewonnene Kinase verwendet, die nach 2 Monaten scheinbar nichts von ihrer Wirksamkeit eingebüßt hatte.

Versuch.

Fibrinogenlösung aus Rinderplasma. Temperatur 35°. 1proz. Giftlösung.

Kinase	Gift	Serum	Fibrinogen	Geronnen
5 Tropfen	—	10 Tropfen	5 ccm	7 Minuten
5 Tropfen	2 Tropfen	„	„	2 Stunden
—	—	„	„	ca. 2 Stunden
5 Tropfen + 10 Tropfen Serum	2 Tropfen	—	„	20 Minuten

Nachdem durch diese Versuche festgestellt worden war, daß das Schlangengift gegen die Kinase wirkt resp. die Aktivierung des Thrombogens durch die Kinase verhindert, lag es nahe, zu untersuchen, ob die Wirkung durch einen im Schlangengift enthaltenen Antikörper, also eine Antikinase, bedingt sein könne, oder

ob sich keine quantitativen Beziehungen zwischen der Menge des Schlangengiftes und der zugesetzten Kinase ermitteln lassen. Solche Beziehungen lassen sich in der Tat finden, was man schon nach dem Ausfall der Versuche mit dem ungerinnbaren Schlangengiftplasma und der Kinase voraussetzen konnte. Man kann also durch reichliche Mengen Kinase die hemmende Wirkung des Schlangengiftes mehr oder weniger überwinden.

Versuch.

Kinase	Gift	Serum	Fibrinogen	Geronnen
5 Tropfen	2 Tropfen	10 Tropfen	5 ccm	ca. 2 Stunden
10 Tropfen	„	„	„	„
15 Tropfen	„	„	„	¾ Stunde
20 Tropfen	„	„	„	20 Minuten
5 Tropfen	—	„	„	8 Minuten

Diese Versuche zeigen, daß man allerdings durch Zusatz reichlicher Mengen von Gewebssaft die hemmende Wirkung des Schlangengiftes bis zu einem gewissen Grade aufheben kann, daß aber trotzdem einfache quantitative Beziehungen zwischen der Kinase und dem Schlangengift sich vorerst noch nicht mit absoluter Sicherheit feststellen lassen. Denn sonst müßte, da 15 Tropfen Kinase durch Schlangengift noch nicht völlig neutralisiert sind, die aktivierende Wirkung von 20 Tropfen + 2 Tropfen Gift mindestens ebenso stark sein, als die von 5 Tropfen Kinase ohne Gift. Wenn also ein quantitativ wirkender Antikörper gegen die Thrombokinase im Schlangengift sich vorfindet, was ja natürlich sehr wohl möglich, sogar sehr wahrscheinlich ist, so spielen, wie es scheint, wohl noch andere Momente mit, die die Einwirkung der Kinase auf das Thrombogen hemmen und die sich bisher nicht völlig übersehen lassen.

Interessant ist, daß das Calmette'sche Immunserum auch die Wirkung des Schlangengiftes auf die Kinase mehr oder weniger aufhebt, wenn man das neutralisierte Gift der Kinase zusetzt und dann Serum hinzufügt. Ebenso verhindert eine Mischung von Schlangenimmunserum und Gift nicht die Gerinnung des Blutes, das darin aufgefangen wird, was den Erfahrungen von Stephens und Myers (17) entspricht. Normales Serum und auch Diphtherieheilserum hat diese Wirkung nicht.

Dagegen erwies sich das Calmette'sche Serum unwirksam, wenn es erst nach Mischen der Kinase mit dem Gift zugesetzt wurde. Offenbar war die Kinase durch das Gift bereits verändert

worden, resp. die Wirkung des Giftes auf die Kinase war durch Zusatz von Antitoxin nicht mehr rückgängig zu machen.

Übrigens konnte man auch bei Zusatz einer Mischung von Gift und antitoxischem Serum zur Kinase niemals so schnelle Aktivierung des Normalserums beobachten wie ohne Zusatz. Das antitoxische Serum beeinflußt die Fermentwirkung nicht und scheint nur die Aktivierung des Thrombogens durch die Kinase etwas zu hemmen.

Die Hemmung der Aktivierung des Thrombogens durch Kinase tritt auch ein, wenn man das Gift dem Serum zusetzt und dann Kinase hinzufügt. Die Reaktion zwischen Gift und Kinase muß also entweder schneller ablaufen, als die zwischen Kinase und Thrombogen, oder aber das Gift hindert in noch unbekannter Weise, ohne gegen die Kinase im Sinne eines Antikörpers zu wirken, die Aktivierung des Thrombogens. Denn zwischen Thrombogen und Gift lassen sich keine quantitativen Beziehungen nachweisen, wie zwischen Gift und Kinase. Im Gegensatz zum Blutegelplasma kann man also das Giftplasma stets durch reichliche Zufuhr von Kinase zum Gerinnen bringen was durch die verschiedenen Angriffspunkte der Antikörper erklärt wird.

C. Zusammenfassung.

Die vorstehenden Ausführungen haben gezeigt, daß in dem Kobragift eine wirksame Substanz vorhanden ist, die man vielleicht als Antikinase bezeichnen kann. Dieser Körper hat keine Wirkung auf das fertige Fibrinferment, er hemmt aber die Entstehung desselben dadurch, daß er in vivo wie in vitro die Wirkung der Kinase neutralisiert. Durch reichlichen Zusatz von Thrombokinase kann diese Hemmung überwunden werden, woraus mit einer gewissen Reserve auf quantitative Beziehungen zwischen der Kinase und dem wirksamen Körper des Schlangengiftes geschlossen werden kann. Eine vitale Reaktion des Organismus ist zum Zustandekommen der Ungerinnbarkeit des Blutes bei Injektion von Schlangengift in den Kreislauf nicht erforderlich. Im Gegensatz zum Pepton wirkt also das Schlangengift direkt. Daher erscheint es nicht ganz verständlich, wenn einige Autoren wie Heidenschild (15), wenn auch nur in vereinzelten Fällen, eine positive und dann erst eine negative Phase der Gerinnung beobachtet haben wollen. Jedenfalls ist es nicht angängig die erstere wie bei Injektion von Gewebssaft als direkte, die letztere als indirekte Wirkung — durch Reaktion des lebenden Organismus ausgelöst — anzusehen.

Art der gerinnungshemmenden Körper	Art der Wirkung	Neutralisationsverhältnis	Chemische Eigenschaften
1. Antikörper des Blutegelextraktes = Hirudin.	Antithrombin.	Neutralisiert quantitativ Fibrinferment, wirkt nicht gegen die Kinase.	Ist hitzebeständig, durch Alkohol fällbar, wasserlöslich, dialysiert nicht.
2. Antikörper des Peptonplasmas (nach demselben Prinzip sollen auch wirken: Krebsmuskelsaft, Aalserum).	Antithrombin.	Neutralisiert wahrscheinlich quantitativ Fibrinferment, wirkt nicht gegen die Kinase.	In Lösung nicht hitzebeständig, wohl aber im trockenen Zustande. Dialysiert nicht.
3. Antikörper des normalen (zirkulierenden) Blutes.	Antithrombin.	Neutralisiert geringe Mengen Fibrinferment.	Nicht hitzebeständig, dialysiert nicht, ziemlich labil, fällt wahrscheinlich mit den Globulinen aus.
4. Antikörper, der durch Autolyse entsteht (Conradi).	Antithrombin (wahrscheinlich).	Unbekannt.	Hitzebeständig, durch Alkohol fällbar, dialysiert.
5. Salzsaures Histon aus der Thymusdrüse (Lilienfeld).	?	Soll durch Nuklein neutralisiert werden.	—
6. Antikörper von Bordet u. Gengou.	Warscheinlich Antikinase.	Neutralisiert wahrscheinlich quantitativ Thrombokinase.	Nicht hitzebeständig, nicht dialysierbar.
7. Cytoglobin von Al. Schmidt	Antikinase.	Neutralisiert wahrscheinl. quantitativ Thrombokinase, dagegen nicht Fibrinferment.	Nicht hitzebeständig, dialysiert, durch Alkohol koaguliert, wasserlöslich.
8. Antikörper des Kobragiftes.	Antikinase.	Neutralisiert Kinase, dagegen nicht Fibrinferment. Wird durch Schlangenimmunserum neutralisiert.	Unbekannt.
9. Antikörper, erzeugt durch Injektion von Kinase (Gewebssaft) Boggs.	Wahrscheinlich Antikinase.	Neutral. Kinase, nicht Fibrinferment.	Unbekannt.

Spezifizität	Wirkung in vitro und in viro. Immunität	Das ungerinnbare Plasma gerinnt	Das ungerinnbare Plasma enthält: 1. Thrombogen, 2. Thrombokinase.
Wirkt scheinbar unspezifisch gegen die Fibrinfermente aller Tiere.	Wirkt in vitro und in vivo gleich. In vivo Immunität beobachtet.	Auf Zusatz von Fibrinferment stets, zuweilen auf Zusatz von Kinase (schwaches Extraktplasma). Bei Abkühlung kein Nukleoproteidniederschlag.	Thrombogen + Thrombokinase?
Genauere Angaben fehlen, jedenfalls keine ausgesprochene Spezifizität.	Entsteht durch eine vitale Reaktion des Organismus (Leber) nach Injektion von Pepton. Immunität sehr ausgesprochen.	Auf Zusatz von Fibrinferment in genügender Menge, sehr schnell auf Zusatz von Gewebssaft, destill. Wasser, Neutralisation, Ca-Zusatz. Bei Abkühlung Nukleoproteidniederschlag.	Thrombogen + Thrombokinase +
Unbekannt.	Findet sich wahrscheinlich im zirkulirenden Plasma, in vitro geprüft.	Im Oxalat-Fluorid- und Gansplasma nachgewiesen.	—
Unbekannt.	In vitro gerinnungshemmend, erzeugt in vivo eine positive Phase der Gerinnung.	—	—
Unbekannt.	Wirkt in vitro und vivo gerinnungshemmend.	Auf Zusatz von Nuklein, nicht auf Zusatz von Thrombin. Nicht mit Wasser, Essigsäure, CO_2, $CaCl_2$. Beim Abkühlen Nukleoproteidniederschlag.	?
Ausgesprochene Spezifizität.	In vitro geprüft. Immunisatorisch durch Injektion eines fremden Serums erzeugt.	Im Gansplasma bewirkt ein auf 58° erhitztes Normalserum Gerinnung, ein Immunserum nicht.	—
Unbekannt.	In vitro stark wirksam, in vivo geringe Verzögerung der Gerinnung.	Gerinnt auf Zusatz von Fibrinferment und zymoplastischen Substanzen.	—
Nicht genauer untersucht, jedenfalls nicht ausgesprochen.	Wirkt in vitro und vivo gleich.	Gerinnt auf Zusatz von Fibrinferment, Kinase, zuweilen mit destill. Wasser, $CaCl_2$, Essigsäure.	Thrombogen + Thrombokinase wahrscheinlich.
Unbekannt, die Kinasen sind relativ spezifisch. (Loeb, Muraschew.)	Durch Injektion von Gewebssaft erzeugt, entsteht durch eine vitale Reaktion des Organismus.	Gerinnt auf Zusatz von Ferment schnell, schlechter auf Zusatz von Kinase. Gerinnt zusammen mit Peptonplasma.	Thrombogen + Thrombokinase?

Was die Befunde von Martin (16) anlangt, der zuerst sehr ausgesprochene positive Phasen mit umfangreichen Thrombosen, dann erst eine negative Phase gesehen hat, so mag daran erinnert werden, daß M. mit dem Gift des Pseudechis, wir mit dem der Kobra gearbeitet haben. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die einzelnen Giftarten sich ganz verschieden verhalten. Generelle Schlußfolgerungen sind also nicht möglich. Vielleicht fehlt diese „Antikinase" dem Gifte des Pseudechis vollständig, was ja nicht auffallend wäre, wenn man daran denkt, daß auch die übrigen, bisher bekannten giftigen Prinzipien, das Neurotoxin, Hämolysin, Hämorrhagin etc. sich bei verschiedenen Spezies in ganz wechselnder Menge finden und der eine oder andere der Körper ganz zurücktreten kann. Ob das gerinnungshemmende Prinzip des Kobragiftes mit irgend einem der bisher daraus isolierten Toxine identisch ist, oder einen eigenen Körper darstellt, wäre noch zu entscheiden. Jedenfalls ist letzteres wahrscheinlicher.

Die Vermutung, daß das Schlangengift nach Art des Zytoglobins die Gerinnung verhindert, wie Alexander Schmidt meinte, ist durch die vorstehenden Untersuchungen wenigstens für das Kobragift vollauf bestätigt worden. Denn auch das Zytoglobin wirkt nach Schmidt gegen die zymoplastischen Substanzen (Thrombokinase), nicht aber oder nur in sehr geringem Grade gegen das fertige Fibrinferment. Das Zytoglobin ist also ebenfalls eine Antikinase.

Durch die Trennung des alten Profermentbegriffes in das Thrombogen und die Thrombokinase ist der Mechanismus der gerinnungshemmenden Wirkung des Blutegelextraktes, des Peptons und des Kobragiftes aufgeklärt worden, soweit es bisher möglich war. Wir behalten uns vor auch die anderen gerinnungshemmenden Agentien, wie Aalserum, Krebssaft etc. nach dieser Richtung hin zu untersuchen. Die Tabelle auf Seite 352 und 353 soll die Art der gerinnungshemmenden Wirkung verschiedener Körper teils nach eigenen Untersuchungen, teils nach den Angaben der Literatur wiedergeben.

Literatur.

1. Morawitz, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 79 p. 1.
2. Arthus, Arch. de Physiol. 5. 2.
3. Pekelharing, Die Bedeutung der Kalksalze für die Blutgerinnung. Festschrift f. Rudolf Virchow 1891 I.
4. Schmidt, Zur Blutlehre 1892 und weitere Beiträge zur Blutlehre 1895 Leipzig, Vogel.

5. Morawitz, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79 p. 432.
6. Fuld u. Spiro, Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. V p. 171.
7. Boggs, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 79 p. 539.
8. Wooldridge, Die Gerinnung des Blutes. Deutsch von M. v. Frey.
9. Wright, The Lancet. Febr. 27 and March. 5. 1892.
10. Groth, Über die Schicksale der farblosen Elemente im kreisenden Blut. I.-D. Dorpat 1884.
11. Fontana, on Poisons. Translated by J. Skinner. London 1787 zit. nach Martin.
12. Brainard, Smithsonian Reports 1854, zit. nach Martin.
13. Weir-Mitchell, Smithsonian Contributrions to knowledge. Vol. XII, zit. nach Martin.
14. Halford, Med. Times and Gazette 1873. Vol. II, zit. nach Martin.
15. Heidenschild, Untersuchungen über die Wirkung des Giftes der Brillen- und Klapperschlangen, I.-D. Dorpat 1886.
16. Martin, Journal of Physiology Bd. 15 p. 380 1894.
17. Stephens u. Myers, Proceedings of the Physiol. Soc. May 7, 1898, Journal of Physiol. Bd. 23.
18. Weir-Mitchell u. Reichert, Smithsonian Reports of knowledge 647, Washington 1886, p. 186, zit. nach Maly's Jahresberichten.
19. Ragotzi, Virchow's Arch. Bd. 122 p. 201 1890.
20. Vollmer, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 31 p. 1.
21. Kyes, Berliner klin. Wochenschr. 1902 p. 886.
22. Bordet u. Gengou, Annales de l'Instit. Pasteur. Tome 12. Décembre 1903.

XXI.

Urotropin bei Scharlach zur Verhütung von Nephritis.

Von

Dr. Buttersack,

Heilbronn.

Die Scharlachnephritis tritt in ca. 10—20% der Scharlacherkrankungen als gefürchtete Komplikation auf. Gegen 20% der Scharlachnephritiden enden letal, ein nicht unerheblicher Teil führt zu chronischen Nierenleiden. Die Scharlachnephritis tritt in zwei Formen auf: a) als akute Nephritis im Fieberstadium, als deren leichteste Form die früher sogenannte febrile Albuminurie (1) anzusehen ist, b) als Spätwirkung der Infektion, meist zwischen dem 12.—19. Krankheitstage.

Bei wenigen Krankheiten pflegt dem Arzte die bisherige Ohnmacht pharmakologisch-therapeutischen Könnens so zum Bewußtsein zu kommen, wie bei der Nephritis überhaupt, speziell bei der Scharlachnephritis. Eine Mitteilung von Widowitz (2) aus dem Jahre 1903 veranlaßte mich, bei Gelegenheit der hiesigen Scharlachepidemie 1903/1904 die prophylaktische Darreichung von Urotropin systematisch zu versuchen und die Fälle besonders genau zu kontrollieren. — Widowitz gibt an, daß er in den Jahren 1900 bis 1903 in 102 Fällen von Scharlach beim Beginn der Erkrankung, sowie in der 3. Woche je 3 Tage Urotropin in Dosen von 3 × täglich je 0,05—0,5 nach dem jeweiligen Alter der Erkrankten verabreicht, und seit Einführung dieser Behandlung nicht ein einziges Mal Nephritis beobachtet, sogar in 2 nicht vorbehandelten Fällen frisch einsetzender Nierenreizung (Albuminurie und Hämoglobinurie) günstigen Einfluß von dieser Behandlung gesehen habe. — Wateff (3) fordert ebenfalls zur Nachprüfung auf.

Das Urotropin[1]), von Nicolaier (4) 1894 in die Therapie

Anmerkung: Urotropin (Schering) Synonyma: Hexamethylentetramin, Formin (Merck), Aminoform. Die zitronensauren Verbindungen des Mittels: Neu-

eingeführt, hat seither die umfangreichste Verwendung gefunden. Seine Desinfektionskraft haben wir in der Praxis bei der Cystitis, Pyelitis, Bakteriurie alltäglich zu beobachten Gelegenheit. Im Laboratorium sehen wir dieselbe in der ungleich langsameren Zersetzung des Urotropinharns. Bei instrumentellen Eingriffen in die Urogenitalwege, zur Prophylaxe der Typhusverschleppung und der Typhuscystitis ist diese Desinfektionskraft empfohlen und mit Erfolg versucht worden. Fragen wir uns zunächst: Ist das Urotropin ein unschädliches Mittel? In der Literatur, wie bei eigener reichlicher Erfahrung habe ich niemals üble Nebenwirkungen beobachten können, wenn die üblichen Dosen (Erwachsene 2—3mal täglich je 0,5) verabreicht wurden. Bei chronischen Krankheiten, bei jahrelanger Verabreichung hat es niemals einen Schaden gestiftet und eine Dame im Alter von 75 Jahren, die ich nun seit Anfang 1900 an chron. Pyelitis calculosa mit Urotropin behandle, hat in dieser Zeit 700 g verbraucht: Patientin ist bei der Darreichung des Mittels wohlauf, sobald längere Zeit ausgesetzt wird, tritt eine Zersetzung des Urins mit ihren Konsequenzen ein. Schon Nicolaier hat betont, daß das Bestehen von Nierenaffektion keine Kontraindikation für die Anwendung des Urotropins sei (p. 33). — So erscheint es berechtigt, das Urotropin auch bei einer anderen Gruppe von Krankheiten zu versuchen, die wir als Infektionskrankheiten zu bezeichnen gewohnt sind, um die infektiöse nephritische Komplikation dieser Krankheiten zu bekämpfen, resp. zu verhindern.

Ist es an sich schon schwierig, die Wirkung eines Arzneimittels auf den Verlauf einer bestehenden Krankheit einwandsfrei zu beweisen, um wie viel mehr ist dies der Fall bei prophylaktischer Therapie. Jeweiliger Charakter der Epidemie, Krankenpflege, soziale Verhältnisse, Diätetik, anderweitige Komplikationen werden immer Imponderabilien bleiben — und erst große Zahlen, aus vielerlei Orten, Zeiten und Epidemien können die Frage der Wirksamkeit endgültig entscheiden. Berechtigt ist der Versuch aber dann, wenn die Unschädlichkeit des Mittels außer Frage gestellt ist: in diesem Sinne sollen auch meine Ausführungen einen kleinen Beitrag liefern.

Die Heilbronner Scharlachepidemie begann August 1903 und dauerte bis April 1904: gestorben sind in 9 Monaten bei einer Bevölkerung von ca. 40000 Seelen 42 Scharlachkranke. Über die

Urotropin (Schering) und Helmitol (Bayer) besitzen 40,7% und 42,5% Urotropingehalt. Billige Darreichungsform für sämtliche Präparate sind die Originaltabletten à 0,5.

Zahl der Erkrankungen ist bei dem leidigen Fehlen einer Anzeigepflicht in Württemberg nichts Genaueres bekannt. Schätzungsweise wird man bei durchschnittlich 10 % Mortalität 400—500 Erkrankungen annehmen dürfen. Der Charakter der Epidemie war kein leichter. Schwerere Nephritisfälle wurden vielfach beobachtet, ebenso wie die übrigen bekannten Komplikationen. Meine Erfahrungen beziehen sich auf 10 Fälle, die unter Urotropinbehandlung ohne Nephritis verlaufen sind: ich greife unter diesen 3 Fälle heraus, wo durch vorausgegangene Krankheiten, und durch Komplikation die Bedingungen für eine Nephritis gegeben schienen (siehe Kurven).

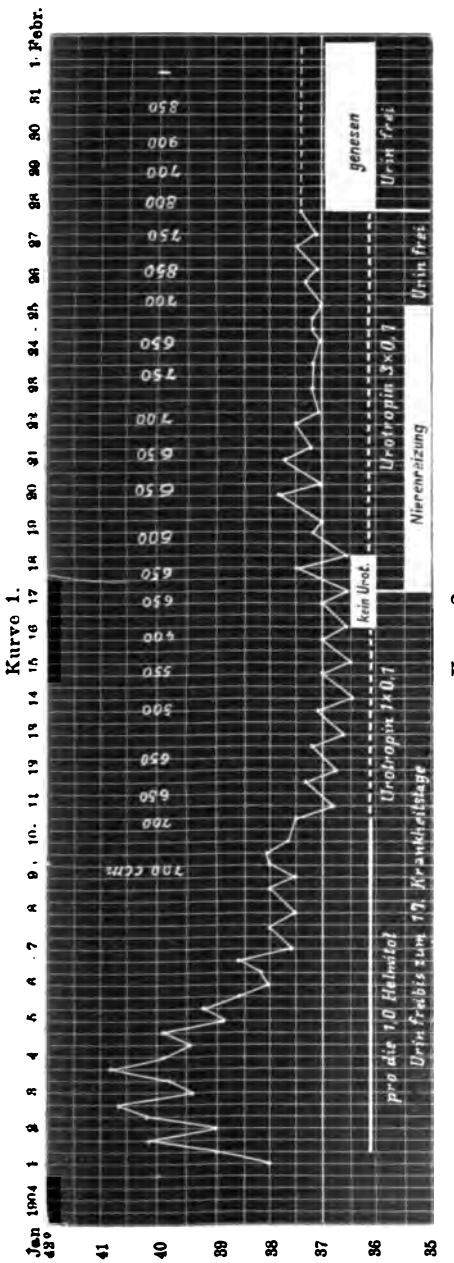
Kleinere Harntrübungen bei den üblichen Eiweißproben (Kochprobe, Ferrocyankaliprobe) pflegen wir noch nicht als Nephritis bei Scharlach zu bezeichnen, obwohl wir wissen, daß die weitere Entwicklung schwerer Nephritis aus solchen unbedeutenden Anfängen keineswegs selten ist. Auch im folgenden bezeichne ich solche vorübergehende oder kurz anhaltende Albuminurien nur als Nierenreizung. Mikroskopisch findet man freilich im geschleuderten Urin auch hier in kleinster Menge hyaline und granulierte Cylinder, Leukocyten, Epithel der Harnwege, in einzelnen Fällen auch einzelne Erythrocyten. Treten diese Formbestandteile in größerer Menge auf, so ist auch die Albuminurie eine stärkere — und wir haben schwerere Zerstörungen der Nierensubstanz — die eigentliche Nephritis scarlatinosa — anzunehmen. Von diesen Formen habe ich keine beobachten können unter der Urotropinbehandlung.

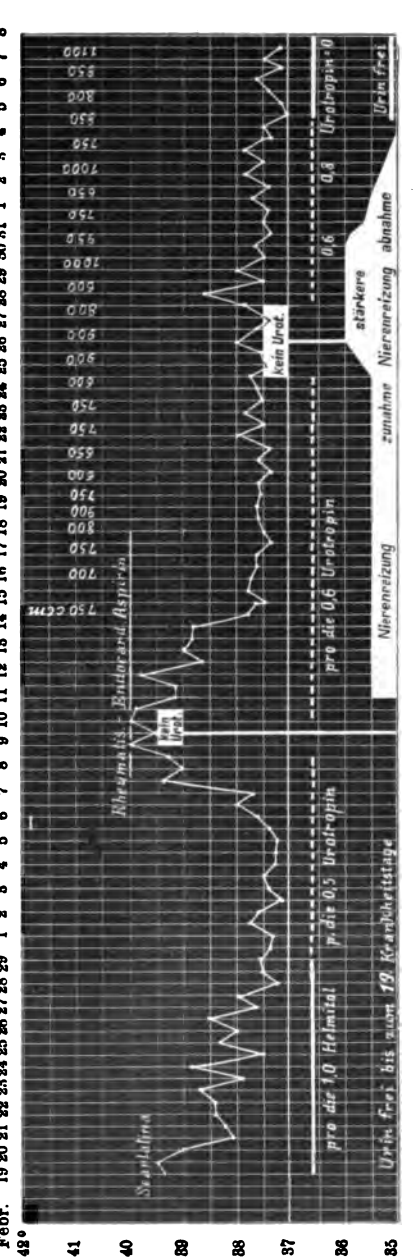
I. Fall. Gertrud Kr., 8 Jahre alt. Mai 1903 bis September 1903 nach einer Diphtherie mit Serumeinspritzung leichte Nephritis bis zu 0,25 % Albumin. Das Mädchen war 8 Wochen geheilt, d. h. frei von Albuminurie, als die Scharlachinfektion (25. Nov. 1903) einsetzte. Leichterer Fall. Unter Verabreichung von 1,0 Helmitol pro die 14 Tage lang blieb der Urin vollständig eiweißfrei. Am 15. Tage Reduzierung des Mittels auf 0,5. Nach einigen Tagen leichte albuminöse Trübung des Harns ohne Niederschlag. Unter Steigerung des Urotropins verschwindet der Albumingehalt komplett im Laufe von Wochen. Vollständige Genesung.

II. Fall. Else B., 4 Jahre alt. 4. Dezember 1903: Diphtherie, Seruminjektion, glatter Verlauf, keine Nierenreizung (1,0 Helmitol pro die).
1. Januar 1904. Scharlach — schweres Fieberstadium (s. Kurve 1).
Vom 1.—10. Krankheitstag 1,0 Helmitol pro die.

Vom 11.—16. Tage wurde mit Rücksicht auf das Wohlbefinden mit der Helmitoldosis ausgesetzt und täglich 0,1 Urotropin (zu geringe Dosis!) gereicht. Am 17. Krankheitstage: Nephritische Reizung.

Leichteste Harntrübung durch Albumin. Mikroskopisch: sehr spärliche hyaline und epitheliale Cylinder, reichliche Nierenepithelien, einzelne Leukocyten, keine Erythrocyten. Verschwinden der Nierenreizung unter Steigerung





der Urotropindosis auf 3 × 0,1 pro die im Laufe von 1 Woche. Komplette Heilung.

III. Fall. Hedwig V., $10^1/_2$ Jahre alt. Anfangs leichter Scharlach. Am 17. Krankheitstage: Rheumatismus et Endocarditis scarlatinosa mit schweren Anfällen von Atemnot, Herzschmerz, Leibschmerzen, blutigen Stuhlgängen. — Am Herzen: Verbreiterung der Dämpfung, systolisches Geräusch. Verstärkung des II. Pulmonaltons. Pulse von 140—150.

Verordnung: 1.—10. Tag Helmitol 1,0 pro die. 11.—19. Tag Urotropin 0,5 pro die. 20.—21. Tag ausgesetzt mit Urotropin das am 22. Tage wieder gegeben wird.

Urin frei auch in den alarmierenden Tagen! Da die Schmerzen Opium (in einer Nacht 10 Tropfen ohne Erfolg) und die Gliederschmerzen Aspirin verlangen, wird mit Urotropin ausgesetzt. — Nach 2 Tagen leichte Nierenreizung. — (Albuminöse Trübung, hyaline und epitheliale Cylinder in sehr geringer Menge, Leukocyten, Erythrocyten, Epithelien). — Vom 19.—28. Tage Aspirin 2 bis 3 × täglich 0,3 (vgl. Brugsch, Salizyltherapie und Nieren. Therapie der Gegenwart 1904 Nr. 2).

Unter Wiederaufnahme der Urotropinbehandlung: Langsames Zurückgehen der Nierenreizung. Nach nochmaligem Aussetzen Wiederbeginn der Nierenreizung (25.—28. März). Nochmalige Wiederaufnahme des Urotropin. — Genesung (s. Kuve 2).

Wir haben also hier 3 Scharlachfälle, wo unter Verabreichung von Helmitol und Urotropin 15 und 16 und 19 Tage lang keinerlei Nierenreizung aufgetreten ist. Mit Reduzierung (I u. II) und Aussetzen des Mittels (Fall III) tritt eine minimale Nierenreizung ein, bei allen 3 Kindern ohne äußere Einflüsse, (sie waren bettlägerig) ohne Diätveränderung, wie ich annehme, als Spätinfektion. Sämtliche 3 Fälle heilten unter Steigerung der Dosis rasch vollständig aus. Bei Fall I war eine 4 monatliche Albuminurie post diphtheriam vorausgegangen. Bei Fall III blieben die Nieren trotz einer sehr schweren Komplikation von 10tägiger Dauer im Allgemeinen funktionstüchtig. Die Form der Nierenreizung war bei allen 3 Fällen dieselbe: Plötzlicher Eiweißgehalt, der aber nur Harntrübung ohne meßbares Sediment im Esbach hervorrief. Mikroskopisch im geschleuderten hellen gelben Urin: Wenige hyaline und epitheliale Cylinder, Epithelien der oberen Harnwege, Leukocyten, einmal auch Erythrocyten (Fall III). Das spez. Gewicht war nie mehr als 1015—17, keinerlei Ödeme, keine Harnbeschwerden. Normale Harnmengen.

Anfügen will ich noch, daß mit dem Auftreten von Eiweiß stets strengste Nierendiät (14) in der üblichen Form angeordnet und durchgeführt wurde.

Wir wissen nun zwar, daß bei Scharlach „während der ganzen

3. Woche man nicht selten kleinere oder größere Mengen von Eiweiß findet" (Henoch 7), die sehr rasch spontan wieder verschwinden können: immerhin erscheint aber die Unschädlichkeit der Urotropindarreichung auch für den Skeptiker hier bewiesen. Das Zusammentreffen von Aussetzen des Urotropins und Eintreten resp. Wiedereintreten der Albuminurie könnte sogar im Sinne einer direkten Wirksamkeit verwertet werden.

Über die Art der Verabreichung noch einige Worte:

Das leicht lösliche Urotropin kann in jeder nicht zu warmen Flüssigkeit genommen werden: ich ließ es meist in einer Abkochung von Semen rosae mit Milch lauwarm in 3 Abteilungen, oder in Zuckerwasser geben, das limonadenartig schmeckende Helmitol wird besonders während der Fieberperiode gerne genommen.

In einer Hinsicht harmoniere ich nach meinen Beobachtungen nicht vollständig mit Widowitz: Ich habe den Eindruck, daß eine nur mehrtägige Darreichung nicht immer genügen dürfte, und rate zu länger dauernder. Dies erscheint mir auch theoretisch leicht erklärlich. Die Elimination des wirksamen Stoffes aus dem Körper ist eine sehr rasche bei der Urotropindarreichung, die Wirkungsdauer also keine anhaltende, sondern eine temporäre (J. F. Müller (6), Bruck (13)). Es sind also Einzeldosen ca. 3mal täglich auf längere Zeit zu empfehlen.

Soweit die Beobachtungen! Gehen wir nun über zu einem Erklärungsversuch der Urotropinwirkung.

Ist in praxi wie im Versuch die bakterientötende und hemmende Wirkung des Urotropins sichergestellt, so gehen die Anschauungen über die Art der chemischen Veränderungen, welche das Urotropin beim Passieren der Harnwege erleidet, etwas auseinander. Nicolaier, Suter, Bruck u. a. glauben gezeigt zu haben, daß ein Teil des Urotropins in Formaldehyd abgespalten wird. Im Blut selbst kann bei interner Verabreichung Formaldehyd nicht gefunden werden, ebensowenig läßt sich eine antiseptische Wirkung des betreffenden Blutserums feststellen (Bruck). Dagegen gelingt es meist (nicht immer) im Harn Formaldehyd chemisch nachzuweisen. Aber auch die Forscher, denen der Formaldehydnachweis nicht gelungen ist, kommen zu dem Resultate, „daß irgend ein baktericider Körper in der Niere frei werde, oder eine neue Verbindung gebildet werde". Wir wissen sicher, daß eine Temperatur von 37° C und mehr, daß saure Lösung die Abspaltung von Formaldehyd aus Urotropin begünstigt: wir können die baktericide Wirkung im Nierenbecken konstatieren. So sind wir wohl auch berechtigt, als Ort der

Spaltung die Niere selbst, die Glomeruli, die Harnkanälchen anzusehen. Die pathologische Anatomie lehrt uns, daß die Nephritis scarlatinosa „geradezu als Prototyp der infektiösen Nephritis überhaupt“ (Heubner), „als infektiöse Glomerulonephritis“ zu betrachten ist. Halten wir nun fest, daß die Urotropinwirkung in den Nieren selbst im Momente der Harnbereitnung durch partielle Abspaltung eines baktericiden Körpers (wahrscheinlich Formaldehyd) einsetzt und zwar gerade an den Stellen, wo der infektiöse Scharlachprozeß seinen Anfang zu nehmen pflegt, nämlich in den Glomerulis- und Harnkanälchen, so kommen wir auch auf theoretischem Wege zu einer sehr plausiblen Erklärung der Urotropinwirkung: daß das Spaltungsprodukt des Urotropins (Formaldehyd) gewissermaßen in statu nascendi mit dem Krankheitserreger oder Krankheitsstoff (Bakterien) (Toxinen) zusammentrifft und ihn unschädlich macht. Daß wir ausgedehnte Zerstörungen in den Nieren, wie sie durch vollendete Entzündungsherde geschaffen werden, mit Urotropin nicht werden heilen können, ist a priori klar. Die Kunst wird bleiben, durch individualisierende Dosierung des Mittels prophylaktisch der Nephritis vorzubeugen und die ersten Reizerscheinungen durch dreiste Dosen zu überwinden. Inwieweit dies auch bei anderen Infektionskrankheiten möglich ist, kann erst die Zukunft lehren. Erinnert sei an die Versuche von Behring (11), der einerseits die Grenze der Unschädlichkeit des Formaldehyds für den Tierkörper bestimmt hat, andererseits dessen enorme Desinfektionskraft und sein günstiges Verhalten zu gewissen Antikörpern betont.

Ich fasse zum Schlusse meine Ausführungen zusammen:

Die Darreichung von Urotropinpräparaten bei Scharlach zur Verhütung resp. Bekämpfung der Nephritis in geeigneter Dosis und Dauer (0,05 bis 0,5 3mal täglich, die zitronensauren Verbindungen in doppelter Dosis) ist unbedenklich in jedem Stadium, selbst bei frischen Nierenreizungen. Wenn das Urotropin nicht während der ganzen Krankheitsperiode gegeben werden will, so muß es unter peinlichster Harnkontrolle sofort mit dem spurweisen Erscheinen von Eiweiß verabreicht werden. Auf den sonstigen Verlauf des Scharlachs hat dieses renal wirkende Mittel keinen Einfluß.

Literatur.

1. Lüthje, H., Zur Frage der sog. febrilen Albuminurie. Therapie der Gegenwart 1903 p. 491.
2. Widowitz, J., Urotropin als Prophylacticum gegen Scharlachnephritis 1903. Wiener klinische Wochenschr. Nr. 40.

3. Wateff, Referat Deutsche mediz. Wochenschr. 1903 Nr. 35 p. 629.
4. Urotropin; zusammenfassende Literaturangaben in der Januarausgabe 1904 der medizinischen Spezialpräparate der Firma: Chem. Fabrik auf Aktien vormals E. Schering p. 73—76.
5. Lubowsky, W., Allg. med. Zeitung 1902 Nr. 39 Sammelreferat: „Über Urotropin und dessen therap. Bedeutung."
6. Schütze, A., Über die praktische Verwertung des Helmitols 1904. Wiener med. Presse Nr. 2.
— J. F. Müller, Klinisches u. Bakteriologisches über Helmithol. Deutsche Ärztezeitung Heft 8 1903.
7. E. Henoch, Vorlesungen über Kinderkrankheiten.
8. O. Heubner, Die deutsche Klinik. Bd. VII. Scarlatina, p. 261/340 1902.
9. Heubner, Münch. mediz. Wochenschr. 1903 Nr. 4.
10. Senator, Erkrankungen der Nieren.
11. v. Behring, Therapie der Gegenwart 1904 Nr. 1.
12. Nicolaier, Zeitschr. f. klinische Medizin Bd. 38.
13. Erich Bruck, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Urotropins und des Neu-Urotropins. Inauguraldissertation Breslau 1903.
14. L. Weil, Über Diät bei Nierenkrankheiten. Württemb. mediz. Korresp.-Blatt 1904 Nr. 1 und Senator, Erkrankungen der Nieren.

XXII.

Aus dem städt. Luisenhospital zu Dortmund
(Abteilung: Sanitätsrat Dr. Gerstein).

Ein seltener Fall von Pfortaderthrombose mit hämorrhagischer Infarzierung und Nekrotisierung der Leber (zugleich ein Beitrag zu den Veränderungen der Leber nach Pfortaderthrombose).

Von

Dr. F. Steinhaus,
Stadtarzt-Assistent.

(Mit 6 Abbildungen.)

Nach den zahlreichen in der Literatur niedergelegten klinischen Beobachtungen und pathologisch-anatomischen Untersuchungsresultaten erscheint heute wohl der akute thrombotische Verschluß des Pfortaderstammes als ein umschriebenes und bekanntes Krankheitsbild, so daß es sich mit Fug nach der Meinung Saxer's erübrigt, neue Fälle den bisher beschriebenen noch anzureihen. Die akute Thrombose des Pfortaderstammes dokumentiert sich klinisch in sehr heftigen Leibschmerzen und in schweren, kopiösen Stauungsblutungen aus den Organen, die für das Wurzelgebiet des Gefäßes in Betracht kommen. War der akute Verschluß der Pfortader ein totaler, so tritt sehr bald infolge Verblutung der Tod ein, war er dagegen ein partieller, so kann sich das Bild der Pfortaderstauung entwickeln mit der Trias ihrer Symptome: Aszites, Milztumor, periodische Blutungen, und zwar infolge Kanalisierung [1]) des Thrombus oder infolge allmählicher Entwicklung eines Kollateralkreislaufes, Momente, die durch die Behinderung der Zirkulation im Pfortaderkreislaufe zu einer Stauung des Blutes mit ihren Folgeerscheinungen führen.

---

1) Als Beispiel für dieselbe der Fall von Köbrich (4) (s. Literaturverzeichnis).

Beide Formen des akuten thrombotischen Verschlusses der Pfortader sind in letzter Zeit durch die vorliegenden genaueren Untersuchungen der klinischen Diagnose entschieden häufiger zugänglich geworden.

Gemäß den Untersuchungen von Borrmann (1) handelt es sich ätiologisch in diesen Fällen fast stets um eine Erkrankung der Wand der Pfortader, die sich allerdings mit anderen Krankheitszuständen in der Leber resp. in der Umgebung des Stammes der Pfortader kombinieren kann, mithin entweder primär oder sekundär auftritt.

Die wichtigste Rolle bei den besonderen für diese Gefäßerkrankung in Betracht kommenden Momenten spielt wohl die Syphilis und zwar sowohl die interstitielle, wie auch die gummöse Form derselben in der Leber neben der Phlebitis syphilitica, die als selbständige Erkrankung sich finden und die Pfortaderthrombose sekundär im Gefolge haben oder sich mit einer der anderen Formen von Lebersyphilis kombinieren kann. Dahin gehören die Fälle von Jastrowitz, Bülau, Löwenfeld, Diego Cocco, Botkin und die beiden Fälle Borrmann's.

Dann kommen chronische peritonitische Prozesse tuberkulöser oder anderweitiger Natur in Betracht, die durch die Entwicklung narbig sich retrahierender Bindegewebszüge das Lumen der Pfortader verlegen (Fälle von Achard, Frerichs (2)).

Fernerhin gesellt sich dazu eine Kompression der Pfortader durch Tumoren, Drüsen und Gallensteine (Fälle von Gendrin, Bouillard, Axel Key).

Bei dem Reste der von Borrmann verwerteten Fälle fand sich mit Ausnahme von zweien (Oppolzer, Pippow) eine ausgesprochene atheromatöse Erkrankung der Wand der Pfortader mit Intimawucherung und zum Teil hochgradiger Verkalkung ohne nachweisbare Ätiologie für diese Gefäßerkrankung als primärer Krankheitsprozeß (Fälle von Gintrac, Balfour and Steward, Raikem, Morchad, Osler, Leyden, Alexander).

Unabhängig von Lebererkrankungen und sonstigen Veränderungen in der Umgebung der Pfortader kann diese primäre sklerotische und atheromatöse Erkrankung der V. portae zu einer Thrombose führen. Borrmann erblickt die Ätiologie dieser Gefäßerkrankung in höherem Alter, erhöhtem Blutdruck in den Gefäßen, in Intoxikationen (Alkohol) und Infektionen (Lues).

Diese eben skizzierte Anschauung Borrmann's bestätigte

Buday (2), der über 2 Fälle von Pfortaderthrombose berichtete. die durch primäre Sklerose der Venenwand hervorgerufen waren.

Saxer (3) dagegen bestreitet die Richtigkeit der Anschauung Borrmann's an Hand einer eigenen Beobachtung — eine einzig dastehende totale Thrombose des gesamten Pfortadergebietes, die er ätiologisch allerdings nicht zu erklären vermochte —, da die Ätiologie der Pfortaderthrombose nur in verhältnismäßig wenigen Fällen vollkommen klar und keiner der Fälle Borrmann's geeignet sei, dessen Anschauung wahrscheinlich zu machen, daß die Sklerose der Pfortader primär die Ursache der Thrombose dieses Gefäßes sei.

Es scheint danach also noch ein Zwiespalt darüber zu herrschen, ob die primäre Sklerose resp. Atheromatose der Pfortader, wenn sie allein als krankhafter Prozeß vorhanden ist, eine Thrombose der Gefäße im Gefolge haben kann. Andererseits ist aber wohl vollkommene Einigkeit darin erzielt, daß die unkomplizierte akute Thrombose des Pfortaderstammes keinerlei bedeutungsvolle Veränderungen in der Leber setzt, weil die noch erhaltene Zufuhr arteriellen Blutes durch die Art. hepatica für die Ernährung des Organs vollkommen ausreicht.

Borrmann äußert sich dahin, daß dann, wenn die Pfortaderthrombose Leberveränderungen macht, diese diffuse sein müssen, daß die Verlegung kleinerer Äste ohne Nachteil für das Parenchym bleibt und die ev. gesetzte Störung durch Kollateralbahnen ausgeglichen wird. In Saxer's Fall von kompletter Thrombose des gesamten Pfortadergebietes war die Leber ohne irgendwie nennenswerte pathologische Veränderungen. Da die Leber hier keine in Betracht kommende Menge von Pfortaderblut erhalten hat, so bleibt nur die Annahme, daß die Leber für ihre Ernährung wie für ihre Funktion ausschließlich von der Arterie aus mit Blut gespeist wurde. „Eine bestimmte charakteristische Veränderung der Leber, welche durch den Verschluß des Pfortaderstammes allein bedingt ist, ist uns demnach nicht bekannt". Diesem Falle Saxer's ähnelt der von Berendes (5) bearbeitete vollkommen. Buday fand bei dem einen seiner Fälle keine Veränderungen an der Leber außer hochgradiger brauner Atrophie. Bei dem zweiten Falle war die Kapsel verdickt, die Oberfläche durch Einziehungen höckrig gestaltet. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine entzündliche Wucherung des Bindegewebes in den oberflächlichen Teilen des Parenchyms, die man wohl in Anlehnung an die Anschauung von

Borrmann als einen selbständigen, von der Pfortaderthrombose unabhängigen Prozeß auffassen kann.

Anders dagegen wie bei der bisher besprochenen Form von unkomplizierter akuter Thrombose des Pfortaderstammes verhält sich die Leber in denjenigen Fällen, bei denen, ohne daß eine Erkrankung der Wand der Pfortader vorliegt, durch embolische Verschleppung thrombotischen Materials aus den Wurzeln der Pfortader oder durch lokale Thrombose in der Leber bei den verschiedenartigsten Krankheitsbildern eine Verlegung des Lumens von Pfortaderästen in der Leber zustande kommt mit einem charakteristischen Folgezustand für die Leber, den man nach dem Vorgehen Zahn's als „atrophischen roten Infarkt" bezeichnet.

Nach den bisher über diesen Gegenstand vorliegenden anatomischen Untersuchungen scheint es für das Zustandekommen dieser Leberveränderung ein unumgängliches Postulat zu sein, daß eine Abschwächung der arteriellen Blutzufuhr zur Leber mit einer Zirkulationsstörung im venösen Körperkreislaufe kombiniert in Wirkung tritt.

Die Leber wies in den beschriebenen Fällen mit nur geringen Abweichungen die gleichen Veränderungen auf. Man findet in dem Organe hell- bis dunkelbraunrote Herde von wechselnder Größe zerstreut vor. Diese Herde haben eine bisweilen rechteckige, zumeist aber keilförmige Gestalt. Ihre Begrenzung gegen das umgebende Gewebe ist eine ganz scharfe. Da ihre Oberfläche aber eingesunken ist, so unterscheiden sie sich in diesem Punkte sehr wesentlich von den hämorrhagischen Infarkten der Lunge, mit denen sie sonst sehr große Ähnlichkeit haben. Mikroskopisch sind im Bereiche dieser Herde die Kapillaren namentlich im Zentrum der Azini außerordentlich dilatiert und prall mit roten Blutkörperchen gefüllt. Blutaustritte ins Gewebe sind entweder gar nicht oder nur in ganz unbedeutendem Umfange vorhanden. Die Leberzellen im Zentrum der Azini sind hochgradig atrophisch und in ihrem Verbande gelockert, während sie in der Peripherie meistens gut erhalten und in Reihen angeordnet sind. Die zu den so beschaffenen Herden führenden Pfortaderäste sind stets thrombosiert.

Es handelt sich demnach um multiple cyanotische Herde, umschriebene Stauungsherde, die durch embolische Verstopfung der zuführenden Pfortaderäste mit nachfolgender Thrombosierung nach primärer Thrombose in dem Wurzelgebiete der Pfortader- oder durch autochthon in der Leber entstandene Thrombose verursacht werden.

Die Zahl der Fälle von „atrophischer roter Infarktbildung“ in der Leber nach Pfortaderverschluß, die nun in der Literatur beschrieben sind, ist nicht sehr groß. Es gehört zu diesem Krankheitsbilde der Fall von Cohnheim und Litten (6), die eine Pfortaderthrombose bei einem Diabetiker beobachteten mit Muskatnußleber als Folge der Verlegung der Pfortaderäste ohne pathologische Veränderungen an den Leberzellen.

In die gleiche Kategorie von Leberveränderungen nach Pfortaderthrombose gehören wohl diejenigen, die Wagner (7) beobachtete bei einem Falle, der mit Aszites kompliziert war. Er bietet nur gegenüber allen den anderen die Besonderheit, daß eine primäre Erkrankung der Wand der Pfortader, eine Pylephlebitis, vorlag. Nach der Beschreibung waren aber die interlobulären Pfortaderästchen, wie Wagner ausdrücklich hervorhebt, vollkommen frei von Veränderungen geblieben; ihre Wand war ohne Besonderheiten, ihr Lumen leer. Aus den späteren Betrachtungen wird hervorgehen, daß dies von größter Bedeutung hinsichtlich der Folgen der Pfortaderthrombose für die Leber war.

Drei weitere Fälle „von atrophischem roten Infarkt“ beschreibt dann Köhler (8). In dem einen seiner Fälle handelte es sich um eine Pfortaderthrombose nach Rektumexstirpation. Auch bei dem zweiten lag ein primärer maligner Tumor der Abdominalhöhle vor, während bei dem dritten die Pfortaderthrombose in Abhängigkeit von einem primären Milzabszeß mit Thrombose der V. lienalis gesetzt werden mußte.

Köhler vergleicht die Bedingungen für die Entstehung der „atrophischen roten Infarkte“ der Leber mit denen bei der Bildung der hämorrhagischen Infarkte in der Lunge. In beiden Organen geht der Verschluß des funktionellen Gefäßes spurlos vorüber bei sonst normalen Zirkulationsverhältnissen. Gesellt sich aber eine Stauung im venösen Kreislaufe hinzu, bei der allerdings auch der Blutdruck in der Arterie herabgesetzt sein muß, dann führt diese Stauung zu einer Gewebsveränderung in beiden Organen, die mit einer rückläufigen Blutströmung in den abführenden Venen beginnt. Der Ausgang dieser ist bei aseptischem Verlaufe des Prozesses der gleiche in Lunge und Leber; es kommt zu einer Wucherung des Bindegewebes, das später einen narbigen Charakter annehmen kann.

In einem auf der Naturforscherversammlung zu Braunschweig (1897) gehaltenen Vortrage erwähnte Zahn (9) Beobachtungen an

menschlichen Lebern nach blander Embolie der Pfortader. Die Beschreibung der in solchen Lebern nachweisbaren herdförmigen Veränderungen deckt sich völlig mit der von Wagner und Köhler gelieferten. Zahn hatte in Anlehnung an die Versuche von Cohnheim und Litten, die nach künstlicher Pfortaderthrombose keine Veränderungen in der Leber fanden, dann Versuche an Hunden angestellt und nach frühestens 8 Tagen die gleichen herdförmigen Veränderungen bei den Tieren in der Leber nachweisen können. Diese experimentell erzeugten wie auch beim Menschen beobachteten keilförmigen Herde sind aber keine eigentlichen Infarkte, da keine Gewebsnekrose eingetreten ist, sondern es sind nach Zahn's Ansicht nur einfache atrophische Herde mit Kapillarerweiterung; er führte darum für sie die Bezeichnung „atrophische rote Infarkte" ein.

Eine größere Reihe von Pfortaderthrombosen mit diesen infarktähnlichen Herden beobachtete weiterhin Chiari (10) und gelangt auf Grund der anatomischen Untersuchung dieser Fälle zu fast den gleichen Resultaten wie Köhler. Er trennt seine Fälle (17 im ganzen) nach dem Gesichtspunkte, ob die Thrombose der Pfortaderäste in der Leber durch Embolie nach voraufgegangener Thrombose der Pfortaderwurzeln hervorgerufen war oder ob sie lokal in den Leberverzweigungen der Pfortader ihren Ursprung hatte. In der ersten Gruppe, die 15 Fälle, demnach die bei weitem größere Zahl, umfaßt, scheidet er solche Fälle (7), bei denen die Thrombose in den Pfortaderwurzeln spontan und primär ohne operativen Eingriff am Organismus eingetreten war, von anderen (8), bei denen die Thrombose der Wurzeln auf den Einfluß schwerer Operationen mit größerer oder geringerer Sicherheit zurückgeführt werden konnte. Die Ätiologie für die in autopsia nachweisbare Thrombose der Pfortaderwurzeln war eine sehr variierende. Bei den 2 Fällen von lokal in den Leberästen entstandener Thrombose mußte für diese das metastatische Wachstum von Karzinommassen in den Gefäßen verantwortlich gemacht werden.

Chiari betrachtet diese infarktähnlichen Herde ihrer Genese nach „als den mechanischen Effekt der Verstopfung von größeren Ästen der Vena portae" und befindet sich hier in Übereinstimmung mit Orth (4), der in ihnen eine herdweise zirkumskripte Stauungsatrophie erblickt.

Gleichwie Köhler hält auch Chiari es für eine wesentliche und unerläßliche Vorbedingung für das Zustandekommen dieser Herde, daß auch im großen Kreislaufe erhebliche Zirku-

lationsstörungen gleichzeitig zur Geltung kommen, herbeigeführt durch eine Beeinträchtigung der arteriellen Blutzufuhr oder durch eine Stauung im venösen Kreislaufe. Für seine Fälle macht er die Annahme, daß eine Abschwächung der arteriellen Blutzufuhr sich mit der Pfortaderthrombose kombiniert hat, da es sich teils um marantische Kranke handelte, teils um Individuen, die unter dem Einflusse einer schweren Infektionskrankheit standen.

Hinsichtlich des Ausgangs der erwähnten Herde neigt Chiari der Meinung zu, daß sich nach längerem Bestande der Stauungsherde eine Stauungsinduration, also Bindegewebswucherung entwickeln könne, wobei es nicht auszuschließen sei, daß bei Besserung der arteriellen Blutversorgung und Behebung der venösen Stauung eine restitutio ad integrum eintreten könne.

Als ein wesentlicher Befund bei den bisher beschriebenen Fällen muß nun die Tatsache hingestellt werden, daß die interlobulären kleinsten Äste der V. portarum nicht verlegt waren, da natürlich ihr thrombotischer Verschluß durch Beeinträchtigung der inneren Pfortaderwurzeln Untergang der Leberzellen durch Nekrose im Gefolge haben muß (cf. den Fall Wagner's).

Damit ist mir der Übergang gegeben zu einer weiteren Form von Leberveränderungen nach Pfortaderthrombose, die größtes Interesse beansprucht, und zwar zu der anämisch-nekrotischen Infarzierung, die sich mit echten Hämorrhagien in das Lebergewebe vergesellschaften kann.

Als Beispiel für diese Veränderungen in der Leber führt zunächst Chiari in der erwähnten Arbeit zwei Beobachtungen an. Es handelte sich bei beiden um embolische Thrombosierung der kleinsten, interlobulären Äste der V. portarum nach primärer Thrombose der Vv. meseraicae bei Lungen- und Darmtuberkulose und der Vv. gastricae nach einer Resectio pylori. In dem ersten Falle fanden sich bis erbsengroße, gelbe, in dem zweiten Falle bis welschnußgroße, verschieden gestaltete, scharf begrenzte, weißliche, mit leukozytärer Infiltrationszone umgebene Herde, die mikroskopisch sich als Nekrosen des Lebergewebes erwiesen.

Weiterhin müssen hier die Leberveränderungen Berücksichtigung finden, wie sie bei puerperaler Eklampsie zur Beobachtung kommen und von Schmorl, Prutz, Chiari, Pels-Leusden u. a., letzthin in sehr ausführlicher Weise von Selma Figowski (12), die sich besonders mit der Histogenese derselben beschäftigt, beschrieben worden sind, kleinere und größere Blutungen in das

Lebergewebe mit Ablagerung von Fibrin, event. anämische Nekrose kleinerer oder größerer Gewebsbezirke nach Thrombose der kleineren und kleinsten Pfortader- und Arterienäste.

Die neueren Untersuchungen (Schmorl, Figowski) legen es nahe, an eine primäre embolische Thrombosierung der kleinsten Arterienästchen- und Kapillaren, vielleicht durch Deziduazellen, analog der embolischen Verschleppung dieser Zellen in die Lunge etc., zu denken, da die Thrombosierung nicht gleichmäßig durch die ganze Leber geht. Figowski nimmt nun an, daß diese primäre Verstopfung der kleinsten Arterienästchen und auch der Kapillaren in der Peripherie der Leberläppchen Hämorrhagien erzeugt, daß sie weiterhin die Ernährung der Pfortaderäste beeinträchtigt, so daß diese erkranken. Ihre Erkrankung kommt darin zum Ausdruck, daß die Wand hyalin wird, daß die Kerne ihre Färbbarkeit verlieren, daß das Endothel von seinem Mutterboden abgehoben wird. Die Folge dieser Veränderungen sind natürlich Gerinnungsprozesse im Pfortadergebiet.

Diese Thrombosen führen, wenn sie in den interazinösen Ästchen zur Ausbildung kommen, infolge völliger Abschneidung jeder Blutzufuhr zu anämischen Nekrosen. Die gleichen Veränderungen finden sich, allerdings in weniger hohem Grade, in der Arterienwand.

Diese Erkrankung der Gefäße ist aber rein sekundärer Natur, als eine Folge der Thrombosen zu betrachten, da in den gesund gebliebenen Partien Pfortader wie Leberarterie vollkommen normales Aussehen bieten. „Eine präformierte Erkrankung der Gefäßwände müssen wir hier vollständig ausschließen, da wir ja verfolgen konnten, wie sich die Alteration der Gefäßwände unter dem Einflusse des krankhaften Prozesses allmählich ausgebildet hatte."

Ungefähr der gleichen Anschauung leiht Rattone (13) Ausdruck an der Hand der Beschreibung zweier Fälle von hämorrhagischer Infarzierung der Leber mit Nekrose des Gewebes. Das primäre Leiden, welches in dem ersten Falle vorlag, war eine Mitralstenose; der Exitus erfolgte an puerperaler Septikämie. Der Pfortaderast, der zu dem hämorrhagischen Infarkte führte, war thrombosiert. Rattone nimmt einen embolischen Verschluß der Art. hepatica oder eine Arteriitis infektiöser Natur an, um die Bedingungen für die Entstehung des hämorrhagischen Infarkts der Leber auf Grund seiner Experimente erfüllt zu sehen, die ihm

den Beweis lieferten, daß man derartige Herde erzeugen kann nach Unterbindung der Art. hepatica und Thrombosierung der Pfortader.

In einem zweiten Falle gelang Rattone der interessante Nachweis einer gleichzeitigen Erkrankung der Art. hepatica und der V. portarum. Die Art. hepatica zeigte eine Intimawucherung bis zum bindegewebigen Verschluß des Gefäßes; die V. portarum war thrombosiert. Die Folgen für die Leber traten in zwei hämorrhagisch-nekrotischen Herden zutage.

Rattone verwendet nun beide Fälle für seine Anschauung, daß nur bei einem gleichzeitigen Verschlusse der Art. hepatica und der V. portarum in dem betreffenden Gewebsbezirke hämorrhagische Infarkte auftreten, die lokale Nekrosen bedingen. Da diese Bedingung so selten eintritt, so erklärt sich auch die Spärlichkeit entsprechender anatomischer Befunde beim Menschen.

Zu der gleichen Auffassung führte Osler (14) eine ähnliche Beobachtung bei Leberzirrhose. In der Leber fanden sich rotbraune bis blaßbraune Herde. Mikroskopisch handelte es sich um Hämorrhagien mit Nekrose der Leberzellen. Die betreffenden Äste der V. portarum waren thrombosiert. Hinsichtlich der Art. hepatica neigt Osler der Meinung zu, daß durch den zirrhotischen Prozeß ihre Äste zur Obliteration gekommen waren.

Während also nach den Untersuchungen von Orth, Zahn, Köhler und Chiari bei dem sog. atrophischen roten Infarkte der Leber eine Störung im venösen Kreislaufe des Körpers sich einstellen muß mit Beeinträchtigung der arteriellen Blutzufuhr zur Leber, die erst die Bildung der Stauungsherde nach Pfortaderthrombose ermöglichen, gehört zum Zustandekommen eines hämorrhagisch-anämischen Infarktes in der Leber unbedingt eine direkte Verlegung des Kreislaufes in der Art. hepatica hinzu.

Diese Verlegung kann nun herbeigeführt sein durch eine Erkrankung der Wand der Arterie oder sie kann auch dann zustande kommen, wenn nur die kleinsten interlobulären Äste der Pfortader verlegt sind. Nach den Untersuchungen von Cohnheim und Litten bleibt nämlich bei Verlegung der kleinsten interlobulären Pfortaderästchen die Ernährung des Lebergewebes aus, weil die arterielle Blutzufuhr durch den Verschluß der „inneren Pfortaderwurzeln“ abgeschnitten ist. Es kommt daher der thrombotische Verschluß der interlobulären Ästchen einer direkten Verlegung des arteriellen Blutkreislaufes gleich. Mithin sind auch seine Folge-

erscheinungen an der Leber ähnlich denen bei thrombotischem Verschluß der Art. hepatica, nämlich Nekrose und ev. Hämorrhagie. Diese Anschauung teilen auch Orth und Chiari.

Die Thrombosen der kleinsten interlobulären Verzweigungen der V. portarum bei puerperaler Eklampsie sind nun unabhängig von einer primären erheblicheren, d. h. anatomisch sich dokumentierenden Erkrankung der Pfortader. Osler und Rattone erwähnen bei ihren Fällen von einer solchen Erkrankung, soweit nach den Referaten zu urteilen ist, nichts; bei Chiari's Fällen, die auf embolischer Thrombosierung beruhten, war sie natürlich nicht vorhanden.

Um so größeres Interesse mußte daher bei der sehr geringen Zahl der hier in Betracht kommenden Publikationen ein Fall erwecken, der im August 1903 auf der äußeren Station des städt. Luisenhospitals in Dortmund zur Beobachtung kam und nach mehr als einer Richtung hin höchst bemerkenswert war bei dem seltenen Befunde, der sich erheben ließ. Herr Sanitätsrat Dr. Gerstein, dem ich zu großem Danke dafür verpflichtet bin, überließ mir gütigst die Bearbeitung des Falles.

Der zweite Teil dieser Ausführungen umfaßt demgemäß eine detaillierte Schilderung meiner Beobachtung.

Die **Krankengeschichte** des Falles ist folgende:

Am 19. August 1903 wurde der chirurgischen Station der 28 Jahre alte Fuhrmann A. W. überliefert mit der anamnestischen Angabe, daß der Patient am gleichen Tage morgens $^1/_2$9 Uhr einen Hufschlag von seinem Pferde gegen die rechte Bauchseite erhalten habe. Patient klagt bei der Untersuchung über eine starke Schmerzhaftigkeit des gesamten Abdomens. Puls klein. Therapie: Kampfermorphiuminjektion. Patient macht den Eindruck, als ob er unter der Wirkung eines Shocks stände. Abends Puls von besserer Beschaffenheit. Spontane Harnentleerung. Im Harn kein Blut, kein Eiweiß, kein Zucker.

20. August. Harn muß durch Katheter entleert werden.

21. August. Harn wird spontan gelassen; er enthält eine Spur Albumen.

27. August. An der rechten Bauchseite ist eine Dämpfung nachweisbar und starke Schmerzhaftigkeit vorhanden. Seit 2 Tagen zunehmender Ikterus der Konjunktiven und der Haut. Häufiges Erbrechen. Puls kaum zu fühlen. Morphium, Kampfer. $10^1/_2$ Uhr abends Exitus letalis.

Die Anamnese und der zwei Tage ante mortem aufgetretene Ikterus wiesen bei dem Mangel von Zeichen einer inneren Blutung auf eine Affektion der Leber hin. Die klinische Diagnose blieb völlig in suspenso.

Weitere anamnestische Erhebungen, die ich nun anstellte, führten

zu keinem irgendwie verwertbaren Ergebnisse. Nach den Angaben der Mutter ist der Patient stets gesund gewesen. Wegen einer Narbe an einem Finger war er vom Militärdienste befreit gewesen. Seinem Arbeitgeber war er durch eine starke Blässe des Gesichts stets aufgefallen; er hatte aber nach Ausweis der Bücher sich innerhalb der letzten 5 Jahre niemals krank gemeldet.

Sektionsprotokoll. Die Leiche ist die eines kräftig gebauten Mannes. Der Ernährungszustand ist ein mittlerer. Die Haut hat ein gelblich bis gelblichgrünes Kolorit.

Die Sektion der Schädel- und Brusthöhle deckt keine pathologischen Abweichungen auf. Alle Organe zeigen gewöhnliches Verhalten; nur im Hilus der rechten Lunge liegt eine verkalkte und z. T. noch käsige Lymphdrüse.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle liegt das große Netz in ziemlicher Ausdehnung vor. In ihm sieht man eine Anzahl kleiner Blutungen von flächenhafter Ausbreitung und länglicher Gestaltung. In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit, kein Blut. Nach dem Zurückschlagen des großen Netzes tritt das Konvolut der Dünndarmschlingen hervor. Die Serosa ist glatt, glänzend, feucht.

Die Milz ist von gewöhnlicher Größe; die Kapsel ist nicht verdickt. Pulpa etwas weich, braunrot. Trabekel deutlich; Follikel nicht sichtbar.

Linke Nebenniere ohne Veränderungen. Desgleichen zeigt die linke Niere keine makroskopisch nachweisbaren Abweichungen.

Die rechte Nebenniere ist größer als die linke. Auf dem Durchschnitt ist sie von einem großen, in der Peripherie braunroten, scharfrandigen, aber unregelmäßig begrenzten Herd durchsetzt, der namentlich die Marksubstanz einnimmt, aber auch Ausläufer in die Rinde schickt. Im Zentrum ist der Herd deutlich gelb gefärbt. Die zugehörige rechte V. suprarenalis ist thrombosiert durch einen teils gelbgrau bis rötlichen, teils grauen, also gemischten Thrombus.

Die rechte Niere verhält sich wie die linke.

Die Leber ist groß, namentlich der rechte Lappen unverhältnismäßig voluminöser als der linke. Die Oberfläche ist glatt, glänzend, feucht. Ausgesprochene narbige Einziehungen oder Verdickungen der Kapsel sind nicht vorhanden. Ebensowenig sind Verletzungen nachweisbar.

Auf dem Durchschnitt bietet sich nun ein eigenartiges und kompliziertes Bild dar, das sich durch einen seltnen Farbenreichtum auszeichnet. Der größere Teil des rechten Lappens ist von einem intensiv gelb gefärbten Herde eingenommen, der nicht bis an die Kapsel reicht, etwa $^1/_2$ cm von derselben entfernt bleibt, der sich gegen das umgebende Gewebe scharf begrenzt mit einzelnen tiefen, buchtigen Einschnitten absetzt. Daneben finden sich in dem Lappen zerstreut noch sehr zahlreiche, kleine, gelbe Herdchen, auf der Schnittfläche zwischen Stecknadelkopf- und Erbsengröße schwankend, vor. Zwischen diesen kleinen Herdchen liegen nun zerstreut tiefrote Herde von ganz unregelmäßiger Gestaltung, bald mehr rund, bald mehr länglich, bald mit mehr stumpfen, bald mit mehr spitzen, vielgestaltigen Ausläufern versehen. Die Herde stellen

offenbar Hämorrhagien dar. Bei genauerem Zusehen erkennt man, daß sie sich zumeist um Pfortaderäste gruppieren, zuweilen allerdings auf der angelegten Schnittfläche keine direkte Beziehung zu diesen Gefäßen erkennen lassen. Die größeren Pfortaderäste nicht nur, sondern auch die kleineren und kleinsten, soweit man sie mit bloßem Auge verfolgen kann, sind nun vollständig thrombosiert, und zwar die größeren mit zumeist roten, geschichteten Thrombusmassen, die mittleren und kleinen mit mehr graugelblichen oder graurötlichen Thromben. Die Äste der Art. und Vena hepatica sind frei und zeigen ein deutliches Lumen; die Arterienquerschnitte erscheinen aber etwas starrwandig, ihr Lumen klafft. Auch die kleineren Pfortaderäste scheinen in ihrer Wand verdickt zu sein, da ihre Querschnitte als breiter, grauer Saum sich um das thrombotische Material ziehen. In dem nicht infarzierten Gewebe sieht man Stellen, die grünlichgelb (gallig?) gefärbt sind. Dazu kommt dann noch das Kolorit des scheinbar gesunden Gewebes, in dem die Azini in der Peripherie eine graugelbe, im Zentrum eine rötlichbraune Farbe haben.

Fig. 1.

a. Kugelthrombus an der Abzweigungsstelle des rechten und linken Pfortaderastes der Leber.

Es wurde nun die Pfortader vom Hilus der Leber aus verfolgt. Der Stamm erwies sich frei von Thrombose. Dagegen zeigte die Wand fleckige, streifige, weißliche Verfärbung und Verdickung der Intima des Gefäßes. An der Teilungsstelle des Stammes in den rechten und linken Ast stieß man auf einen der Wand adhärenten, deutlich geschichteten, in seinen Schichten abwechselnd grau und rot gefärbten, kugelig in das Lumen teils des Stammes, teils des rechten Astes der Pfortader hineinragenden Thrombus, der den Querschnitt des rechten Astes nicht ganz verlegte (s. Fig. 1). Im Anschluß an diesen Thrombus setzte sich eine frische Thrombose in die größeren Pfortaderäste fort.

In dem linken Lappen finden sich nur kleine Nekroseherde ab-

wechselnd mit kleineren Blutungen, in ihrer Gestaltung vollkommen identisch mit denen, die im rechten Lappen gefunden wurden. Erst die kleineren und kleinsten noch eben sichtbaren Pfortaderäste waren hier thrombosiert, mit grau- oder gelbrötlichen Gerinnungsmassen erfüllt; die größeren Äste waren frei.

Das Pankreas ist in reichlich entwickeltes Fettgewebe eingehüllt. In dem Fettgewebe liegen zerstreut kleine, zackig begrenzte, weiße Herdchen, die etwas trübe und verwaschen aussehen. Sie durchsetzen das peripankreatische Fettgewebe in großer Zahl und finden sich auch auf einem Querschnitt durch das Pankreas innerhalb des Organs im interstitiellen Gewebe. Die Läppchenzeichnung ist gut erhalten, das interstitielle Gewebe scheint nicht vermehrt zu sein.

Die übrigen Organe der Abdominalhöhle, in Sonderheit der Darm, weisen keine Abweichung von der Norm auf. Die Mesenterialgefäße sind makroskopisch ohne Veränderungen.

Die Sektion hatte also interessante Veränderungen an verschiedenen Organen nachweisen lassen: eine traumatische Fettgewebsnekrose des Pankreas, eine hämorrhagisch-anämische Infarzierung der rechten Nebenniere mit Thrombose der entsprechenden V. suprarenalis, und vor allem eine gleichartige Infarzierung der Leber mit Thrombose der Pfortader. Nach dem makroskopischen Verhalten ließ sich ferner schon bei der Sektion die Vermutung aufstellen, daß die Pfortader und vielleicht auch die Art. hepatica von einem Erkrankungsprozesse befallen seien.

Weitere Aufschlüsse über das Krankheitsbild mußten demnach von dem Ausfalle der mikroskopischen Untersuchung erwartet werden.

Von verschiedenen Stellen der Leber wurden Präparate angefertigt und in der üblichen Weise nach Fixierung in Zenker'scher Flüssigkeit nach van Gieson gefärbt.

In den Schnitten aus dem makroskopisch gesunden Gewebe dicht unterhalb der Glisson'schen Kapsel war diese nicht verdickt; sie enthält aber in verschieden großen Abständen Herdchen kleinzelliger Infiltration. Das die Gefäße führende perilobuläre Gewebe ist nur mäßig verbreitert, zellig infiltriert. An zwei Stellen finden sich kleine zirkumskripte Blutungen in das Gewebe.

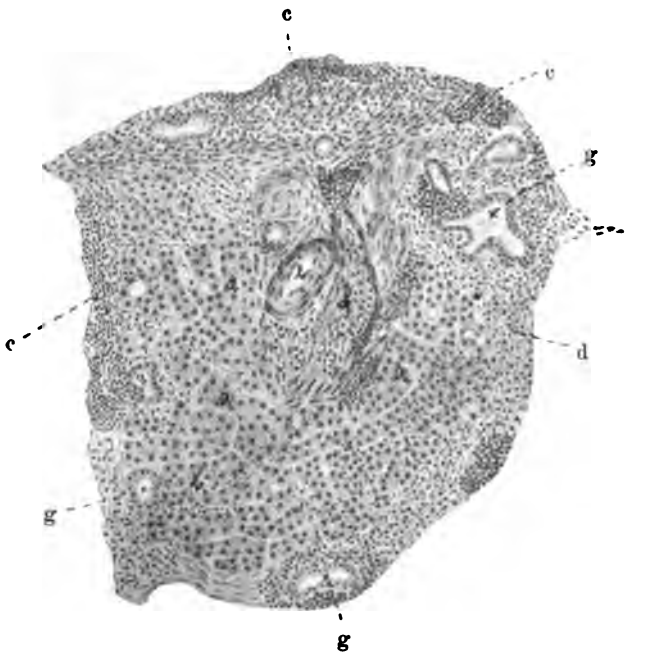
Bei starker Vergrößerung erweisen sich die Zellen des Randgebietes gut erhalten, mit intensiv gefärbten, reichlich Chromatin enthaltenden Kernen. Sichere Wucherungserscheinungen ließen sich an den Zellen nicht nachweisen; es fiel nur auf, daß in einzelnen Zellbalken 4—6 Kerne dicht gedrängt nebeneinander lagen, die sich tiefer blau gefärbt hatten als die übrigen und auch kleiner waren. Es bleibe aber dahingestellt, ob diese Billder aus einer Vermehrung der Kerne gedeutet werden können.

In einem Bezirke, der sich gelbgrün gefärbt hat, sind die Leberzellen erfüllt mit feinsten grünlichen Gallepigmentkörnchen. Die Kerne sind sehr blaß tingiert, oft sieht man nur einen blaugefärbten Ring, der den Rest des des Chromatins beraubten Kernes darstellt.

Die beiden erwähnten Blutungen sind so klein, daß eine jede von ihnen bei 340facher Vergrößerung (Zeiß Obj. E, OK. 2) gerade ein Gesichtsfeld ausfüllt. Dieses wird nur von dichtgedrängten roten Blutkörperchen eingenommen, von Leberzellen ist in dem Bereiche der Blutungen nichts zu sehen. In dem angrenzenden Lebergewebe sind die Kapillaren stark erweitert und mit roten Blutkörperchen angefüllt.

Auf das Verhalten der Gefäße sei weiter unten eingegangen.

Fig. 2.



Rest von Lebergewebe mit verbreitertem, zellreichen und infiltriertem periportalen Gewebe: a. Leberzellbalken; b. in Zellbalken eindringendes periportales Gewebe; c. kleinzellige herdweise Infiltration; d. zellreiches Bindegewebe; e. Ast der Art. hepatica; f. obturierter Pfortaderast; g. Gallengänge.

Eine weitere Schnittreihe fertigte ich an aus dem hämorrhagisch-anämischen Bezirke. Zahlreiche Präparate setzen sich, schon mit bloßem Auge erkenntlich, aus zwei gesonderten Abschnitten zusammen. Der eine Teil wird eingenommen von einem gelb gefärbten Gewebe ohne jede Zeichnung. Das Lebergewebe ist hier vollkommen nekrotisiert. Die in ihren Umrissen erhalten gebliebenen Zellbalken sind ohne Kerne. Das Gewebe sieht ganz feinkörnig aus; die azinöse Zeichnung ist in ihm völlig verloren gegangen. Daran grenzt ein Bezirk, in dem nur schmale Säume nekrotischen Gewebes sichtbar wird, die zwischen sich teils größere, teils kleinere Hohlräume (Kapillaren?) fassen, so daß der Bezirk netzartig aussieht. In den erwähnten Hohlräumen sieht man vereinzelte rote Blut-

körperchen, in anderen teils körnig, teils kristallinisch ausgefallenes, gelbbraunes Pigment (Galle?). Die in dem Bezirke gelegenen Pfortaderquer- und -längsschnitte sind thrombosiert.

Mit einer blau tingierten Randzone, die aus dichtgedrängten mononukleären Lymphozyten, von denen viele bereits körnig zerfallen sind, sich zusammensetzt, grenzt sich der beschriebene Bezirk gegen einen solchen mit gelbgrüner Färbung ab. Das Lebergewebe ist ebenfalls nekrotisiert. Die stark erweiterten Kapillaren zwischen den völlig kern- und strukturlosen Zellbalken sind mit dichtgedrängten roten Blutkörperchen erfüllt, die stellenweise in Herden angehäuft liegen, demnach als Blutungen in das Gewebe imponieren. Lebergewebe ist im Bereiche dieser Blutungen nicht mehr zu erkennen, dagegen lagern in diesen Herden zahlreiche große Bindegewebszellen mit gut tingierten Kernen, die da, wo sie dichter liegen, parallel zu feinen, eben sichtbaren, nach van Gieson rot gefärbten Bindegewebsfibrillen verlaufen, die wohl als Ausdruck dafür zu gelten haben, daß ein Ersatz durch Bindegewebe eintreten wird.

Fig. 3.

a. Gewucherte Gallengänge; b. zellig infiltriertes und gewuchertes interstitielles Gewebe; c. Ast der Art. hepatica.

Das periportale Gewebe ist stark vermehrt, in ganz breiten Zügen angeordnet, die eine intensive kleinzellige Infiltration aufweisen (Fig. 2), ähnlich der, die man bei Zirrhose zu beobachten pflegt. Die Infiltration ist bedingt durch großzellige, mononukleäre Lymphozyten und polynukleäre Leukozyten. Außerdem finden sich in dem Bindegewebe zahlreiche großkernige Fibroblasten.

Des weiteren ließ sich eine erhebliche Wucherung von Gallengängen im periportalen Gewebe feststellen (s. Fig. 3). In einem Bindegewebszuge ließen sich bis zu 60 Querschnitte zählen. Die gewucherten Gallengänge haben ein teils einschichtiges, teils mehrschichtiges Epithel. Die Wucherung dokumentiert sich noch dadurch, daß an einzelnen Gängen

Mitosen in verschiedenen Stadien, Monastern und Diastern, nachgewiesen werden konnten. Außerdem sieht man Zellen mit zwei Kernen. Die Pfortaderäste sind auch in diesem Bezirke thrombosiert, sowohl die größeren wie auch die kleineren vollkommen organisiert.

Die Präparate enthalten an ihrem Rande den Querschnitt eines größeren Pfortaderastes. Um das Gefäß herum ist ein Streifen von Lebergewebe stehen geblieben. Die Blutkapillaren sind in diesem Gebiete stark erweitert, aber leer. Die Leberzellbalken sind teils von gewöhnlicher Breite, teils aber deutlich verschmälert. Ihr Protoplasma ist erfüllt mit kleinsten Gallepigmentkörnchen. Die Kerne sind z. T. gut erhalten mit deutlichem Chromatingerüst, z. T. aber in ihrer Struktur verändert, zackig gestaltet, wenig tingiert, auch körnig zerfallen. Von dem verbreiterten und entzündlich infiltrierten interstitiellen Gewebe aus ziehen feine Bindegewebsfasern, denen große Fibroblasten anlagern, zwischen die Zellbalken hinein.

Schnitte aus den übrigen Partien der Leber zeigen im wesentlichen die gleichen Veränderungen. In einigen tritt die Verbreiterung und Wucherung des interstitiellen Gewebes mit seiner entzündlichen Infiltration noch mehr hervor. Diese Wucherung erreicht dann eine solche Ausdehnung, daß gleich wie bei der Zirrhose kleinere und größere Inseln von Lebergewebe ganz unregelmäßig abgegrenzt werden, in die dann das Bindegewebe noch mit feinen Ausläufern eindringt.

Die Blutungen, die man in diesen Präparaten findet, weichen von den früher beschriebenen dadurch ab, daß Fibrin innerhalb ihres Bereiches zur Ausscheidung gelangt ist; sie erreichen gewöhnlich eine solche Ausdehnung, daß ihre Beziehung zu bestimmten Abschnitten des Azinus, wie sie bei der kapillären Hyperämie, die zu dem atrophischen roten Infarkt führt, hervortritt und auch bei den Blutungen, die bei puerperaler Eklampsie sich zeigen, in sehr exakter Weise von Selma Figowski beschrieben wird, nicht mehr feststellen läßt.

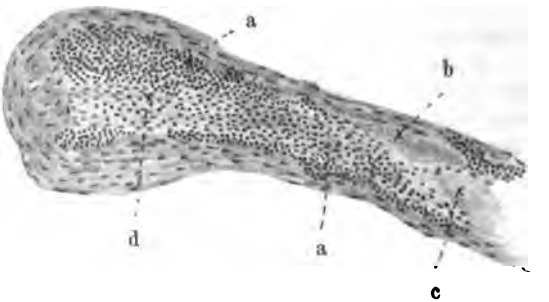
Zum Schlusse der Darstellung des mikroskopischen Befundes an der Leber möchte ich im Zusammenhang die Veränderungen an den Gefäßen einer Betrachtung unterwerfen.

Die Pfortader zeigt an ihrem Stamm mikroskopisch eine erhebliche Verdickung der Intima, die nicht gleichmäßig den ganzen Gefäßquerschnitt befallen hat, sondern entsprechend dem makroskopischen Befunde fleckig auftritt. Die Veränderungen sind unzweifelhaft chronischer Art, da es sich um Wucherung von Intimagewebe handelt, das nicht mehr entzündlich infiltriert, aber noch sehr zellreich ist. Die so gewucherte Intima springt in das Lumen hinein wulstig vor und zeigt an verschiedenen Stellen eine gewellte Begrenzung.

Die größeren Pfortaderäste sind erfüllt von Thrombusmassen, die teils nur aus Fibrin, roten und weißen Blutkörperchen aufgebaut sind, teils aber schon im Beginne der Organisation stehen. Die mittleren Äste verhalten sich verschieden; manche sind mit den gleichen frischeren Thromben ausgefüllt, manche aber sind vollkommen in ihrem Lumen mit Bindegewebe ausgefüllt (s. Fig. 4 u. 5). Die Bindegewebsfibrillen sind gegen die Wandung hin breit, gegen die Mitte des Gefäßes hin laufen sie in ganz feinen Fäserchen aus. In dem Netzwerk der Fasern lagern

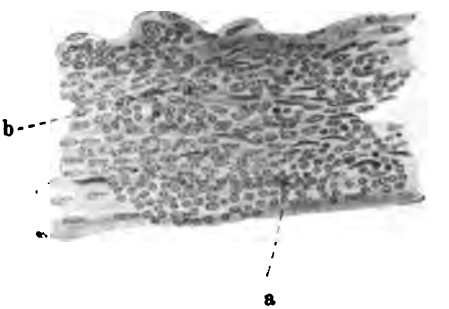
zahlreiche große mononukleäre Lymphozyten mit Kernen, die ein deutliches Kerngerüst aufweisen, kleine mononukleäre Lymphozyten mit diffus gefärbten Kernen in geringer Zahl und großkernige, je nach der Schnittrichtung längsgestaltete oder runde Fibroblasten. Die kleineren und kleinsten interlobulären Ästchen sind in der beschriebenen Weise durchweg völlig obturiert.

Fig. 4.



Völlig obturierter Pfortaderast (schwache Vergrößerung). a. Kleinzellige Infiltration der Adventitia; b. rote Blutkörperchen; c. Reste von Fibrin; d. zellreiches Bindegewebe, das Lumen obturierend.

Fig. 5.

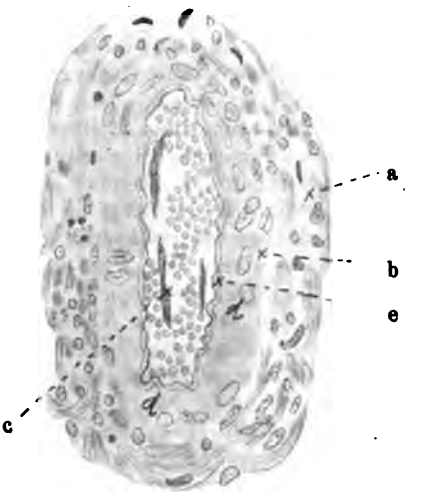


Völlig obturierter Pfortaderast (starke Vergrößerung). a. Adventitia, durchsetzt von mononukleären Lymphozyten; b. junges, sehr zellreiches Bindegewebe, das Lumen des Gefäßes durchsetzend.

Die Lebervenenäste sind ohne jede Veränderung. Dagegen ließen sich an der Art. hepatica Abweichungen feststellen (s. Fig. 6). Die Muscularis des Stammes zeigt eine ziemlich beträchtliche Verdickung; die Muskelfasern sehen gequollen aus. An einigen Stellen der Zirkumferenz des Querschnittes findet sich eine häufchenförmige Ansammlung von Lymphozyten. Intima und Adventitia sind intakt. Die mittleren und kleineren Äste sind von einer eigentümlichen Veränderung befallen, die sich auf die Media beschränkt. Diese ist erheblich verbreitert. Bei starker Vergrößerung (s. Fig. 6) sieht sie ganz homogen aus. Von

Muskel- und Bindegewebsfasern ist nichts mehr zu sehen. In dem homogenen Gewebe liegen vereinzelte ovalgestaltete, bläschenförmige Kerne, die ganz blaß tingiert sind und kein Kerngerüst mehr haben. Nur einige wenige Kerne zeigen ein gut ausgebildetes Chromatingerüst. Färbungen auf Hyalin und Amyloid gaben keine der bekannten Reaktionen, so daß mir die Deutung der sehr ins Auge springenden Veränderung rein anatomisch nicht möglich wurde. Das Lumen der so veränderten Gefäße ist sehr verengt.

Fig. 6.



Ast der Art. hepatica (starke Vergrößerung). a. Adventitia; b. hyalin und homogen aussehende Media mit wenigen, zum Teil stark abgeblaßten Kernen d; c. abgestoßene Intimazellen; e. Intima.

Ich glaube annehmen zu dürfen, daß diese Wandveränderung eine Folge der erheblichen Zirkulationsstörungen in der Art. hepatica ist, insofern als die Muskelzellen dem sehr gesteigerten Blutdrucke gegenüber (s. u.) insuffizient geworden sind und schließlich degenerierten, und sehe mich so veranlaßt, zur Erklärung der in der Leber gefundenen Veränderungen nach dem Vorgange von Rattone eine Beeinträchtigung sowohl des Pfortaderkreislaufs wie der arteriellen Blutzufuhr als Ursache für die Erkrankung der Leber hinzustellen, wenngleich auch die völlige Obturation der interlobulären Pfortaderäste zu einer Erklärung der Leberherde ausreichen würde.

Der mikroskopische Befund an dem Pankreas läßt sich mit wenigen Worten zur Darstellung bringen. Das Fettgewebe innerhalb der Pankreassubstanz wie auch im peripankreatischen Gewebe ist typisch nekrotisiert. An der Peripherie jeder Nekrose findet sich eine Blutung in das Gewebe, die auch noch in das interstitielle Gewebe übergreift. Daran schließt sich eine Zone leukozytärer Infiltration aus polymorphkernigen Leukozyten gebildet. An einigen Stellen des Organs ist auch

das spezifische Gewebe von einer Nekrose befallen; die Struktur der Azini ist verloren gegangen; das Interstitium zeigt an diesen Stellen herdförmige kleinzellige Infiltration. Zahlreiche Äste der V. pancreatica sind durch Thrombusmassen verlegt. Die Thromben setzen sich aus roten Blutkörperchen zusammen, die die Maschen eines dichtverfilzten Fibrinnetzes ausfüllen. Oft sieht man beginnende Organisation, indem spindelförmige Zellen gegen den Thrombus hin vordringen. An den Arterien ist die Media ziemlich verdickt und sehr zellreich, die Intima kleidet die Innenwand des Gefäßes in Form eines breiten homogenen Saumes aus.

Die rechte Nebenniere bietet folgendes mikroskopische Bild. Die Kapsel ist stark zellig infiltriert, indem um die Gefäße herum Lymphozyten häufchenförmig angeordnet liegen. In der Rinde sind die Drüsenzellen völlig zugrunde gegangen. Die Zwischenräume zwischen den Trabekeln sind ausgefüllt mit roten Blutkörperchen. An verschiedenen Stellen sind größere Hämorrhagien zustande gekommen, in deren Bereiche nur rote Blutkörperchen zu erkennen sind. Die Bindegewebsbalken selbst sind dicht erfüllt mit Leukozyten, die reihenförmig im Gewebe lagern. Die Marksubstanz ist vollkommen nekrotisiert; sie stellt eine ganz strukturlose Masse dar. Die Äste der V. suprarenalis sind thrombosiert, ihr Lumen ist durch Fibrin und rote Blutkörperchen ausgefüllt. Die Organisation ist in diesen Gefäßen schon weiter vorgeschritten als im Pankreas, insofern als deutliche, aber feine Bindegewebsfasern, denen spindelförmige Zellen angelagert sind, das Lumen der Gefäße durchziehen.

Die Blutungen im großen Netz sind subperitoneal flächenhaft ausgebreitet und setzen sich aus Fibrin und roten Blutkörperchen zusammen, die die Maschen des Fibrinnetzes ausfüllen.

Leider ist es versäumt worden, Stücke aus dem Verlaufe der größeren Pfortaderwurzeln zu entnehmen, so daß ich über das mikroskopische Verhalten dieser Gefäße, die nach dem Ausfall der Untersuchung des Pfortaderstammes, der Leberverzweigungen und der Nebennierenvenen vermutlich pathologische Veränderungen aufgewiesen haben würden, nichts auszusagen vermag.

Der Ikterus, der in den letzten Tagen des Lebens zur Entwicklung kam, erklärt sich wohl ungezwungen aus den erheblichen Zirkulationsstörungen in der Leber und der dadurch bewirkten schweren Schädigung der Funktion der Leberzellen sowie aus der Behinderung des Abflusses der produzierten Galle.

Es fragt sich nun, welches Urteil man sich über die Pathogenese des vorliegenden komplizierten Krankheitsbildes konstruieren kann.

Zunächst könnte der ganze Prozeß lediglich auf die Wirkung des Traumas zurückgeführt werden. Die mikroskopische Untersuchung hat indes ergeben, daß eine ältere, vielleicht selbständige Erkrankung der Pfortader, eine Endophlebitis vorliegt, deren Ätiologie völlig unaufgeklärt bleiben muß. Diese Pylephlebitis ist nicht

diffus, sondern mehr fleckig aufgetreten, ähnlich wie dies Wagner bei seinem Falle beschrieben hat. Vielleicht sind dann lokale Thrombosen, namentlich der interlobulären, aber auch etwas größerer Äste eingetreten, die im Laufe der Zeit zu einer vollkommenen bindegewebigen Obturation dieser Gefäße geführt haben. Im Anschlusse daran sind größere und kleinere Nekrosen des Lebergewebes zustande gekommen, weil die „inneren Pfortaderwurzeln" verlegt wurden und damit die arterielle Blutzufuhr abgeschnitten war. Die Folge der letzteren Störung waren dann Hämorrhagien.

Man müßte dazu die Annahme machen, daß die Wände der Art. hepatica unter der Steigerung des arteriellen Blutdrucks infolge der Verlegung der kleinsten interlobulären Pfortaderästchen zunächst eine Veränderung erlitten und damit für den Durchtritt von Blut allmählich vorbereitet wurden oder daß die kleineren Ästchen und Kapillaren rissen. Als ein reparatorischer Vorgang hat sich dann die erhebliche Vermehrung des interstitiellen Gewebes mit einer beim Menschen sehr ungewöhnlichen Wucherung von Gallengängen, wie man sie nicht einmal bei subakuter gelber Atrophie zu sehen bekommt, eingestellt.

Die Veränderungen an den Ästen der Art. hepatica möchte ich damit erklären, daß infolge der sicherlich vorhandenen Drucksteigerung in dem Gefäße sich eine Hypertrophie der Muskularis ausgebildet hat, daß an den kleineren Ästen aber bald ein Untergang der Gewebselemente eingetreten ist, der in der hyalinen, homogenen und strukturlosen Beschaffenheit der Media seinen Ausdruck findet.

Bis dahin haben wir es nach dem Bilde, das ich mir von der Pathogenese des Falles entworfen habe, wohl mit einem selbständigen Erkrankungsprozesse zu tun. Jetzt setzte das Trauma ein, das eine Nekrose des peripankreatischen und pankreatischen Fettgewebes mit Thrombose der V. pancreatica hervorrief und wohl auch eine Thrombose der rechten V. suprarenalis mit Blutung und Nekrose der rechten Nebenniere erzeugte. Vielleicht ist von einer dieser Thrombosen aus ein Embolus in den Stamm der Pfortader gefahren, wo er sich an der Abzweigungsstelle des rechten und linken Astes festsetzte, vielleicht auch ist an dieser Stelle infolge der Erkrankung der Intima eine autochthone, lokale Thrombose mit appositionellem Wachstum, das aus dem Bau des Kugelthrombus geschlossen werden kann, eingetreten, sicher scheint mir zu sein, daß von diesem Thrombus aus sich eine frische Thrombose in den größeren und mittleren Ästen der Pfortader entwickelte,

die zahlreiche frische Blutungen in das Lebergewebe im Gefolge hatte.

Ich glaube, daß man genötigt ist, diese zeitliche Trennung für die Erklärung der pathologischen Veränderungen vorzunehmen, da die enorme Wucherung der Gallengänge und des interstitiellen Gewebes bis zum Bilde einer Zirrhose sowie die vollkommene Obliteration der kleineren und interlobulären Pfortaderäste wohl nicht mit dem Alter der frischeren Thrombosen das nach dem mikroskopischen Verhalten der größeren Pfortaderäste und nach der Anamnese auf 9 Tage zu bemessen ist, in Einklang gebracht werden kann.

Erfahrungen über die zeitliche Dauer bis zur Entwicklung so hochgradiger interstitieller Entzündung und Gallengangswucherung fehlen mir. Herr Prof. Ribbert (Göttingen) teilte mir in einer Zuschrift mit, daß er an Hand angestellter Tierexperimente derartige Veränderungen in der Leber schon nach 9 Tagen gesehen habe. Trifft dies zu, dann müßte man den von mir beschriebenen Veränderungen eine etwas andere Deutung in bezug auf ihre Genese zukommen lassen, die von der vorigen dahin abwiche, daß die gesamten Thrombosen, sowohl die bereits vollkommen organisierten wie auch die frischeren im wesentlichen aus Fibrin aufgebauten, auf das Trauma bei einer bestehenden chronischen Endophlebitis der Pfortader zurückzuführen wären.

Lassen sich aber damit die beobachteten Veränderungen an den Ästen der Art. hepatica in Übereinstimmung bringen? Gerade mit Rücksicht auf diese Veränderung des arteriellen Gefäßes und das so gänzlich verschiedene Verhalten der einzelnen Thrombosen innerhalb der Pfortaderäste möchte ich mich mehr für die zuerst gegebene Darstellung der Genese des ganzen Krankheitsprozesses entscheiden.

Der Tod des Patienten ist durch die direkte Wirkung des Traumas nach nur 9tägigem Krankenlager eingetreten. Das gibt mir Veranlassung, der Bedeutung des Traumas in diesem Falle einige Worte zu widmen.

Was nun zunächst die Veränderungen am Pankreas anlangt, so steht heute wohl unumstößlich fest, daß ein Trauma imstande ist, eine Fettgewebsnekrose im Pankreas zu erzeugen, sei es mit Verletzung des Organs, sei es ohne sichtbare Verletzung. Unsere Kenntnisse über die traumatische Entstehung der Pankreasnekrose sind gerade in der jüngsten Zeit durch einige Arbeiten bereichert worden.

So berichtete Simmonds (15) 1898, 1900 und 1901 über 4 Fälle von reiner traumatischer Fettgewebsnekrose des Pankreas.

M. B. Schmidt (16) beobachtete und beschrieb weiterhin einen Fall nach Kontusion des Abdomens durch die Puffer von Eisenbahnwagen mit zahlreichen Rissen im Pankreas.

Die letzte Arbeit stammt aus der Feder von Roosen-Runge (17), der die Fälle von Simmonds ausführlicher beschreibt und die ganze Literatur über diesen Gegenstand berührt, so daß die Fälle von Körte, Wagner, Selberg, v. Hansemann, Foster und Fitz, Rolleston, Warren und Glaeser Erwähnung finden. Der Fall Selberg's ist insofern mit dem von mir beobachteten identisch, als das Trauma durch einen Pferdehufschlag bedingt war.

Nach diesen klinischen Beobachtungen und den experimentellen Erfahrungen von Katz und Winkler, Hildebrand, Williams, Körte, wird man zu der Annahme hingedrängt, daß die primäre Bedeutung in dem ganzen Krankheitsprozesse den Gewebsalterationen des Pankreas zukommt, die entweder auf Erkrankungen des Pankreas oder auf Verletzungen des Organs beruhen, die dann aber erst sekundär die Nekrotisierung des Gewebes im Gefolge haben. Dieser Ansicht, der namentlich Simmonds Ausdruck gegeben hat, möchte ich mich auch für meinen Fall anschließen und demzufolge die Annahme machen, daß zunächst das Trauma eine Zerstörung von Pankreasgewebe bewirkt hat, daß sekundär erst die Fettgewebsnekrose aufgetreten ist, nachdem eine Störung im Abfluß des Sekretes zur Geltung gekommen ist. Diese Verletzungen können zwar in meinem Falle nur supponiert werden und können auch nur in mikroskopischen Gewebsläsionen bestanden haben, da sich der Nachweis gröberer Verletzungen nicht erbringen ließ. Immerhin wäre es denkbar, die erwähnten Nekrosen des Drüsengewebes als den Effekt des Traumas zu betrachten.

Des weiteren kann ich mich nur der Ansicht von Simmonds anschließen, daß der Nachweis einer traumatischen Genese der Fettgewebsnekrose des Pankreas von größter praktischer Bedeutung ist hinsichtlich des Entschädigungsanspruches der Hinterbliebenen derartig Verletzter. Bei meinem Falle war das Trauma als ein Betriebsunfall zu betrachten, da der Patient in Ausübung seines Dienstes von seinem Pferde einen Hufschlag erhalten hatte. Das Gutachten müßte sich demnach im Anschluß an den in autopsia erhobenen Befund für einen direkten Zusammenhang zwischen Trauma

und Tod aussprechen, so daß die Berufsgenossenschaft regreßpflichtig gemacht werden könnte.

Wie steht es nun um die Bedeutung des Traumas in der Ätiologie der Pfortaderthrombose? Die Auslese an Fällen von Pfortaderthrombose, die auf ein Trauma mit ursächlicher Bedeutung für den Krankheitsprozeß zurückgeführt werden können, ist in der Literatur eine äußerst spärliche. Mit der in Rede stehenden Frage beschäftigt sich zunächst die Dissertation von Wilke (18): „Pfortaderthrombose und Trauma". In seinem Falle hatte der Patient nach einem höheren Sprunge Erscheinungen von Magen- und Darmblutung geboten und war auch unter den gleichen klinischen Symptomen etwa $^5/_4$ Jahre später zugrunde gegangen. Bei der Autopsie war die Leber ohne besondere Veränderungen. Die Wand der Pfortader, die thrombosiert war, zeigte in der Media Spalte und Risse von bald geringerer, bald größerer Ausdehnung. Außerdem war die Media zellig infiltriert. Wilke erklärt diese Einrisse durch den Zug des gefüllten Magens ev. auch des Querkolons an der Pfortader bei dem erfolgten Sprunge und glaubt damit den traumatischen Ursprung der Thrombose bewiesen zu haben. Er zitiert dann noch die in der Literatur niedergelegten Fälle von Lambron (beschrieben von Frerichs) und von v. Jan, bei denen Fremdkörper die V. meseraica durchbohrt, die Wand in Entzündungszustand versetzt und damit die Thrombose verursacht hatten, und rechnet auch den von Frerichs mitgeteilten Fall von Pfortaderthrombose nach mehrfachen Kontusionen des Abdomens zu den Thrombosen traumatischen Ursprungs.

Zu der gleichen Frage hat dann Ponfick (19) 1902 auf der Naturforscherversammlung zu Karlsbad Stellung genommen und den Befund an 2 Fällen mitgeteilt, bei denen sich im Anschluß an ein Trauma eine Pfortaderthrombose entwickelt hatte.

Diesen 6 Fällen gesellt sich nun der von mir beschriebene Fall hinzu, da nach meinen Darlegungen aus dem Sektionsbefunde, aus der Anamnese und der mikroskopischen Untersuchung die Schlußfolgerung gezogen werden muß, daß auf die Einwirkung des Hufschlages mit Sicherheit die frischen, höchstens 9 Tage alten Thrombosen in der V. suprarenalis dextra, in der V. pancreatica und in den größeren Leberverzweigungen zurückzuführen sind. Im Gegensatze zu Ponfick mußte ich allerdings die Annahme von dem vorherigen Bestehen einer vielleicht selbständigen Erkrankung der Pfortaderwand machen, um zu einer befriedigenden Erklärung

der Veränderungen an den Gefäßen und an der Leber zu gelangen.

Es steht somit heute außer allem Zweifel, daß auch in der Ätiologie der Pfortaderthrombose, um mit Ponfick zu sprechen, das „Trauma eine größere Rolle zu spielen scheint, als man bisher angenommen hat", und sicherlich würden weit mehr Fälle zur Beobachtung gelangen, wenn regelmäßig Obduktionen gemacht würden, deren Bedeutung auch im ökonomischen Interesse der größeren Verletzungen zum Opfer gefallenen Patienten auf das klarste der beschriebene Fall beweist, der ohne die Sektion vollkommen in Dunkel gehüllt geblieben wäre.

Wenn ich nunmehr zu der Hauptfrage zurückkehre, deren Beantwortung den wesentlichen Gegenstand vorliegender Arbeit bildet, der Frage nach den Leberveränderungen im Gefolge von Pfortaderthrombose, so läßt sich das Resultat der Erörterung in folgende Sätze kleiden, die den derzeitigen Stand der Wissenschaft präzisieren:

I. Eine große Zahl von Pfortaderthrombosen erzeugt keine Veränderungen in der Leber, weil die Zirkulation des Blutes ungestört vor sich gehen kann, so daß das Lebergewebe in seiner Funktion keinerlei Beeinträchtigungen erleidet.
   a) Diese Thrombosen können abhängig sein von einer Erkrankung der Pfortaderwand im Sinne der Anschauung von Borrmann.
   b) Sie können aber auch eintreten, ohne daß eine anatomisch nachweisbare Erkrankung der Pfortader vorliegt.

II. Bildet sich nach einer autochthonen oder embolischen Thrombosierung der Pfortader eine Zirkulationsstörung im venösen Körperkreislaufe, speziell im venösen Kreislaufe der Leber aus unter gleichzeitiger Abschwächung der arteriellen Blutzufuhr, so kommen die sog. „atrophischen roten Infarkte" (Zahn) zustande.

III. Erstreckt sich die Thrombose bis in die interlobulären Äste der Pfortader, so kommt es zu Nekrose und Hämorrhagie in der Leber infolge totaler Verlegung der arteriellen Blutzufuhr. Dabei können die Äste der Art. hepatica unverändert sein oder aber bedeutsame pathologische Abweichungen aufweisen.

Das Ergebnis vorliegender Arbeit läßt sich dahin zusammenfassen:

I. Der Fall ist als eine gemischt autochthone und traumatische Pfortaderthrombose mit konsekutiven

Veränderungen in der Leber aufzufassen, die sich in Form von selten so ausgedehnten Nekrosen und echten hämorrhagischen Infarkten darstellen.

II. Diese Leberveränderungen sind als die Folge der totalen bindegewebigen Obturation der interlobulären Pfortaderäste zu betrachten.

III. Die Pfortader ist von einer wahrscheinlich primären, fleckweise auftretenden Endophlebitis befallen. Diese hat vor der Einwirkung des Traumas bereits weitgehende Veränderungen an den kleineren und kleinsten Pfortaderästen hervorgerufen und Nekrosen im Lebergewebe dadurch bewirkt, da ausgedehnte zirrhotische Prozesse und eine über das gewöhnlich beobachtete Maß hinausgehende Wucherung von Gallengängen auf ein höheres Alter des ganzen Prozesses hinzuweisen scheinen.

IV. Das Trauma (Hufschlag gegen das Epigastrium und die Regio hypochondriaca dextra) hat eine akute Fettgewebsnekrose im Pankreas, eine frische Thrombose der r. V. suprarenalis mit Hämorrhagie und Nekrose der Nebenniere sowie eine frische Thrombose der größeren Pfortaderäste erzeugt.

V. Der Fall liefert einen neuen Beweis von der ätiologischen Bedeutung des Traumas für die akute Fettgewebsnekrose des Pankreas sowohl wie auch für die Thrombose der Pfortader.

Literatur.

1. Borrmann, Dieses Archiv Bd. 59.
2. Buday, Zentralblatt für pathol. Anatomie XIV. Bd. Nr. 5 1903.
3. Saxer, Zentralblatt für pathol. Anatomie XIII. Bd. Nr. 15 1902.
4. Köbrich, Inaug.-Dissert. Kiel 1903.
5. Berendes, Inaug.-Dissert. Kiel 1903.
6. Cohnheim und Litten, Virchow's Arch. Bd. 67.
7. Wagner, Dieses Archiv Bd. 34.
8. Köhler, Arbeiten aus dem patholog. Institut Göttingen 1893.
9. Zahn, Verhandl. der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Ärzte, Braunschweig 1897.
10. Chiari, Zeitschrift für Heilkunde Bd. XIX.
11. Orth, Lehrbuch der allgem. Pathologie und pathol. Anatomie, Berlin 1901.
12. Selma Figowski, Inaug.-Dissert. Zürich 1900.
13. Rattone, ref. Köhler (s. oben).
14. Osler, ref. Chiari (s. oben).
15. Simmonds, Münch. med. Wochenschrift 1898, 1900, 1901.
16. M. B. Schmidt, Münch. med. Wochenschrift 1900.
17. Roosen-Runge, Zeitschrift für klin. Medizin Bd. 45.
18. Wilke, Inaug.-Dissert. Kiel 1903.
19. Ponfick, Verhandl. der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Ärzte, Karlsbad 1902.

XXIII.

Aus der medizinischen Klinik Tübingen.
Prof. Dr. Krehl.

Über Herkunft und Wirkungsweise der Hämagglutinine.

Von

Dr. Konrad Sick,
Assistenzarzt der Klinik.

Das Studium der natürlichen Schutzstoffe, die jedem Organismus nach seiner Arteigentümlichkeit zukommen, ist hinter den Forschungen über künstliche Immunität wesentlich zurückgeblieben. Jedenfalls sind unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete nicht derart, daß sie die Tatsachen der natürlichen Resistenz gegen krankmachende Einflüsse bei den verschiedenen Tierspezies unserem Verständnis vollständig erschließen. Trifft man ja doch nicht selten ein umgekehrtes Verhältnis zwischen bakteriolytischer Kraft eines Blutserums und der Empfänglichkeit des untersuchten Tieres für die betreffende Bakterienart. Nur wenig ist bekannt über Änderungen in der Konstitution und in der Wirkungsweise der natürlichen Schutzstoffe bei pathologischen Zuständen, in denen Produktion von Bakterien-Antikörpern, also infektiöse Prozesse, ausgeschlossen werden können.

In den Rahmen einer Reihe von Untersuchungen über physiologische Eigenschaften und pathologische Veränderungen des Blutes und seiner Bestandteile, die in unserer Klinik in Angriff genommen wurden, fügten sich Versuche ein, die über die Entstehung und die Eigenschaften jener natürlichen Schutzstoffe Aufschluß geben sollten. Während die normalen Hämolysine in neuerer Zeit sehr viel häufiger Gegenstand von Untersuchungen geworden sind, haben die Hämagglutinine nicht so eingehende Beachtung gefunden, und sie besitzen doch nach Ansicht der Mehrzahl der Autoren gegenüber den Hämolysinen eine weitgehende Selbständigkeit oder sind sogar völlig von ihnen abzutrennen. Im Verlauf der Unter-

suchungen wurden allerdings die viel kräftiger wirkenden immunisatorisch erzeugten Agglutinine zu Hilfe genommen.

Um eine sichere Grundlage der Methodik zu bekommen, mußten wir einerseits die Werte der natürlichen agglutinierenden Substanzen in den Körperflüssigkeiten bestimmen, andererseits die verschiedenen morphologischen Bestandteile des Blutes auf ihre Agglutinierbarkeit prüfen.

Zur Methode nur soviel: Von den zu agglutinierenden Erythrozyten, die 2 mal gewaschen waren, wurden 5 % Aufschwemmungen in 0,9 % NaCl-Lösung hergestellt. Beobachtet wurde die Agglutination im hängenden Tropfen, nachdem 1 Normalöse der Blutaufschwemmung mit Serum oder Serumverdünnung gut gemischt war.

Die Sera der Warmblüter besitzen im allgemeinen einen geringen Agglutinationstitre gegenüber den Blutkörperchen anderer Spezies. Schwankungen dieser Agglutinationswerte, nicht nur innerhalb einer Tierart, sondern auch bei einem und demselben Individuum zu verschiedenen Zeiten erschweren bei solchen Versuchen das quantitative Arbeiten beträchtlich. Man ist gezwungen, möglichst lange ein einziges Serum zu gleichartigen Versuchen zu benützen, das sich bei Zusatz von 0,5 % Karbolsäure genügend lange hält, ohne daß die Wirksamkeit wesentlich abnimmt.

Bei vergleichenden Versuchen über die Wirkung eines Serums auf verschiedene Blutkörperchenarten kann man sich bald davon überzeugen, daß nähere Beziehungen zwischen den normalen Hämolysinen und Hämagglutininen nicht angenommen werden können. Es löst z. B.

Hundeserum die Körperchen von { Kaninchen, Pferd, Hammel, Rind, Mensch, Schwein, Gans.[1])

Hingegen bringt das Serum desselben Hundes, das Rindererythrozyten prompt hämolysiert, diese Erythrozyten nicht zur Agglutination oder braucht dies nicht jedenfalls zu tun. Oder umgekehrt: Menschliches Blutserum, das Blutkörperchen vom Hunde stark agglutiniert, braucht diese nicht aufzulösen. Der Auflösung

1) Vgl. auch Gürber, Zur Kenntnis der Chemie und Physiologie des Blutserums. Festschrift für Fick 1899.

von Erythrozyten durch immunisatorisch erzeugte Hämolysine scheint aber konstant Agglutination vorauszugehen, eine Beobachtung, die von Baumgarten[1]) veranlaßte, die Identität beider Körper anzunehmen. Demgegenüber ist es in jüngster Zeit Sachs[2]) gelungen, mit Hilfe von Kälteeinwirkung Agglutinine und Ambozeptoren vollständig zu trennen. Damit ist natürlich die Möglichkeit eines näheren Zusammenhanges dieser beiden Körper noch nicht ausgeschlossen. Möglicherweise besitzen beide gemeinschaftliche Gruppen, oder das Agglutinin selbst bzw. seine Vorstufe ist in dem Aufbau des Ambozeptorkomplexes beteiligt.

Die Hämolyse durch Galle, welche ja auf zahlreiche Bakterienarten agglutinierend wirkt, sahen wir nie kombiniert mit Agglutination auftreten. Allerdings ist die Einwirkung der Galle auf die roten Blutscheiben vermöge ihrer chemischen Konstitution wesentlich verschieden von dem Vorgang der Lösung jener durch Blutserum.

Während bei den Immunsera Agglutination in einer Verdünnung 1:1000 bis 1:2000 keine Seltenheit ist, bekommt man bei den wirksameren der normalen Sera Reaktion noch in einer Verdünnung 1:20; ausnahmsweise 1:80 bis 1:160. Geringe Differenzen in ihrer agglutinierenden, sowie besonders in der hämolytischen Wirkung zeigen venöse und arterielle Sera desselben Tieres. Gewöhnlich besitzt das Serum des venösen Blutes stärkere Wirkung. J. Hamburger[3]) hat die analoge Beobachtung hinsichtlich des Verhaltens des venösen und des arteriellen Blutes bei der Bakterizidie dadurch erklärt, daß das venöse Serum durch seinen größeren Gehalt an „diffusiblem" Alkali (Alkali in lockerer Salzbindung im Gegensatz zu den Alkalialbuminaten) an bakterizider Kraft gewinne. Ganz konstant waren jedoch diese Differenzen nicht, vielleicht daß chemische Veränderungen des Blutes je nach der Sauerstoffaufnahme durch die Lungen und dem jeweiligen Zustand der Verdauung die auseinandergehenden Resultate erklären könnten.

Eingehende Untersuchung des Blutplasmas auf seine agglutinierenden Eigenschaften sollte die Frage, ob die Agglutinine Produkte der Zellveränderung bei der Gerinnung darstellen oder im zirkulierenden Plasma gelöst sind, ihrer Entscheidung näher bringen. Schwierig ist es, ein Plasma herzustellen, das dem intravasalen

1) Berliner klin. Wochenschr. 1901, Festschrift für Jaffé 1901, Verhandl. der deutschen pathol. Gesellschaft 1902.

2) Münch. med. Wochenschr. 1904 Nr. 7.

3) Virch. Arch. Bd. 156.

möglichst gleichkommt.[1]) Als Maßstab für diese Eigenschaft kann man wohl mit Recht chemische Kriterien zu Hilfe nehmen, nämlich das Fehlen des Thrombins und seiner Vorstufen. Ein Plasma, welches frei ist von Gerinnungsferment oder dessen Vorstufen, wird dem zirkulierenden Plasma am nächsten kommen. Die gewöhnlichen Methoden, Blutplasma zu gewinnen, erweisen sich als ungenügend für unsere Zwecke, insofern man dabei unverändertes Blutplasma nicht erhält. Wird Blut direkt aus der Arterie in Oxalat-, Fluorit- und Metaphosphatsalzen von bestimmten Konzentrationen oder im Extrakt von Blutegelköpfen aufgefangen, so wird es ungerinnbar durch Ausfällung der zur Fermentbildung notwendigen Kalksalze bzw. infolge Antikörperwirkung. Daß der Salzzusatz für das Zustandekommen der Agglutination belanglos ist, war leicht festzustellen. Andererseits jedoch entsprach das mit diesen Methoden gewonnene Plasma den obengenannten Anforderungen nicht vollständig. Erst die Anwendung von paraffinierten Kanülen und Zentrifugenröhren nach Gengou, in die das Blut ohne jeden Zusatz aus dem Gefäß einströmte, ermöglicht die Gewinnung von chemisch ganz unverändertem Plasma. Dr. Morawitz stellte mir von ihm auf Fermentfreiheit geprüftes Plasma zur Verfügung. Die Agglutinationskraft dieses Plasmas verhielt sich quantitativ ebenso wie das Serum desselben Tieres.

Durch Hewlett[2]) ist dieselbe Übereinstimmung in der Wirkungsweise von Plasma und Serum, was die Bakterizidie und Hämolyse anlangt, nachgewiesen worden in Übereinstimmung mit den Angaben von Gruber[3]), während Gengou[4]) dem Plasma eine wesentlich geringere bakterizide Wirkung zuschreiben zu müssen glaubte als dem Serum. Auf indirektem Wege glaubt Ascoli[5]) die hämolytische Wirkung des Blutplasmas nachgewiesen zu haben.

Damit war die Entstehung der Agglutinine durch Veränderungen der zelligen Elemente des Blutes nach dem Austritt aus dem Gefäße sehr unwahrscheinlich geworden. Im nämlichen Sinne war die Beobachtung zu verwerten, daß Verreibungen von Leuko-

1) Vgl. hierüber die eingehenden Untersuchungen von Morawitz, Arch. für klin. Med. 79. Bd. und Löwit und Schwarz, Zeitschr. f. Heilkunde 1903 Bd. 24 Heft VIII.

2) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 49 S. 307.

3) Münchn. med. Wochenschrift 1901 Nr. 46—49.

4) Annal. de l'inst. Pasteur 1901.

5) Deutsche med. Wochenschr. 1902 Nr. 41.

zyten, Blutplättchen, Stromata der Erythrozyten mit 0,9 % Kochsalzlösung keine agglutinierende Wirkung hatten.

Eine Beteiligung der Gefäßwandzellen an der Produktion der Agglutinine ist ebenso schwierig auszuschließen, als der Nachweis einer solchen Beteiligung derselben unsicher bleiben müßte. Jedenfalls ist nach all dem, was wir von der physiologischen Bedeutung dieses Gewebes wissen, eine solche Rolle nicht wahrscheinlich.

Wir haben dann noch untersucht, ob die Agglutination der roten Blutscheiben anders verläuft, wenn das Hämoglobin aus ihm entfernt ist. Das ist nicht der Fall: die Stromata der Erythrozyten wurden agglutiniert wie vor der Auslaugung.

Der Nachweis der Agglutination im zirkulierenden Plasma selbst, in der Gefäßbahn, stößt auf erhebliche Schwierigkeiten. Führt man inaktives Serum, das die Zellen der anderen Tierart in vitro agglutiniert, in die venöse Blutbahn dieses Tieres in genügender Menge ein, so müßten die ziemlich fest zusammenhängenden Zellhaufen im Kapillarkreislauf hängen bleiben und sich so der Beobachtung im arteriellen Blut entziehen. Versuche mit Durchblutung von Warmblütern (Hunden) mit defibriniertem steril aufgefangenem Blut derselben Tierart (Isoagglutination) und sodann auch mit defibriniertem Schweineblut, das vom Hundeplasma agglutiniert wird, ergaben kein sicheres Resultat insofern, als Häufchenbildung zwar beobachtet wurde, aber nicht in der Menge und Ausdehnung, daß Agglutination in größerem Maßstab angenommen werden konnte.

Um etwaige Agglutination innerhalb der Blutbahn in Gestalt von Zirkulationsstörungen, Embolien von Blutkörperchenhaufen im Kapillargebiet direkt beobachten zu können, haben wir kurarisierten Fröschen bestimmte Mengen inaktiven Serums vom Hund in die Blutbahn eingeführt.

Die Versuchsanordnung war folgende:

Injektion von 1 ccm Hundeserum, das Froschblutkörperchen bis zu einer Verdünnung 1 : 20 agglutinierte, in die Brustvene oder, was sich als sicherer und einfacher erwies, in die Herzkammer von der Herzspitze aus. Letztere wurde dann in toto mit einer feinen Klemme abgeklemmt, ohne daß eine wesentliche Schädigung der Herztätigkeit bemerkbar war.

Weiterhin wurde künstlich hydrämisch gemachten Fröschen (Entziehung von Blut unter gleichzeitiger Einführung von 0,6 % Kochsalzlösung). Hundeserum eingespritzt, um bei der nunmehr geringeren Konzentration der roten Zellen im Blut Haufenbildung leichter beobachten zu können. Als Kontrolltiere dienten Frösche, denen 1 ccm 0,6 % Koch-

salzlösung in die Blutbahn gespritzt worden war. Endlich wurde Tieren schon vorher in vitro agglutiniertes Blut in die Gefäßbahnen eingeführt.

Bei den Fröschen, die nur inaktives Hundeserum injiziert bekommen hatten, äußerte sich die Beimischung des fremden Serums in einer rasch eintretenden Zirkulationsstörung, hauptsächlich Stase in den größeren Venen, die nach 10—15 Minuten wieder normaler Zirkulation Platz machte. Eigentliche Haufenbildung konnte man nicht erkennen. Die Zirkulationsstörung fehlte oder war viel geringer und von kürzerer Dauer bei der Injektion von 0,6 % Kochsalzlösung.

Ganz anders war das Bild bei den hydrämisch gemachten Tieren. Nachdem die Hydrämie soweit fortgeschritten war, daß die Erythrozyten in den größeren Gefäßen nur noch im Wandstrom fortgetrieben wurden, führte die Injektion von 1 ccm Hundeserum zu exquisiten Agglutinationserscheinungen: Im Kapillargebiet der Schwimmhaut und in den präkapillaren Gefäßen traten Haufen von Froschblutkörperchen auf, die an den Verzweigungen sitzen blieben, dann ruckweise wieder ein Stück weiter fortgeschwemmt wurden; es war das Bild der Arterienembolie. Ähnliche Folgen hatte die Injektion des schon agglutinierten Blutes in die Gefäßbahn. War damit ein Beweis für die Möglichkeit einer intravasalen Agglutination erbracht, so bedurfte es noch einer Variation des Versuches, um den Nachweis der Präexistenz der im Plasma gelösten Agglutinine zu erbringen. Da Kaninchenblutkörperchen von Froschserum in vitro agglutiniert werden, wurde Fröschen von Serum befreite Kaninchenerythrozyten in die Gefäßbahn nach der oben beschriebenen Methode eingeführt und der Effekt an den Mesenterialgefäßen beobachtet. Auch auf diesem Wege gelangt man zu positivem Resultat: Kurz nach der Injektion treten in den größeren Blutgefäßen Haufen von kernlosen Erythrozyten auf, die stoßweise von dem Blutstrom weitergeschleudert werden. Es ist daher das Vorhandensein der agglutinierenden Substanz im Plasma höchst wahrscheinlich, viel wahrscheinlicher jedenfalls, als daß sie durch den Reiz der fremden Eindringlinge erst erzeugt werden sollte. Abgewiesen ist damit auch die Anschauung, daß die Agglutinine durch Absterben gewisser Zellarten, der weißen Blutzellen (Metschnikoff, l. c.), entstehen könnten. Landois[1]) hat solche Embolien post mortem bei ähnlich vorbehandelten Tieren schon

1) Die Transfusion des Blutes 1875. S. 160 und 279 ff.

gesehen, während des Lebens hat er sie in der Gefäßbahn nicht nachzuweisen vermocht.

Eine Einwirkung der natürlichen Agglutinine auf andere Blutbestandteile als Erythrozyten, nämlich Leukozyten und Blutplättchen, konnten wir nicht nachweisen.

Die Bildungsstätte der verschiedenen Antikörper ist schon mehrfach Gegenstand von Untersuchungen gewesen. In erster Linie haben sich die Autoren mit der Herkunft der künstlich erzeugten antitoxischen und bakteriziden Stoffe beschäftigt. Hauptsächlich kommen für uns in Betracht die Arbeiten von Pfeiffer und Marx[1]), Wassermann[2]), Metschnikoff[3]), Klein[4]) Deutsch[5]); letzterer untersuchte speziell die Agglutinine der Bakterien. Neben den zelligen Bestandteilen des Blutes sind a priori die hämatopoetischen und lymphoiden Organe als wahrscheinliche Produzenten jener Antikörper anzusprechen. In der Tat konnten Pfeiffer und Marx, Wassermann, Metschnikoff, Klein im Verlauf der Immunisierung die Bildung der Schutzstoffe in den hämatopoetischen Organen begründen, während es Deutsch nicht gelang, in den Organen größere Mengen von Bakterienagglutininen nachzuweisen.

Anders die natürlichen Antikörper: Sie sind jederzeit, abgesehen von den erwähnten individuellen Schwankungen, im Blute zu finden, bei jüngeren Tieren deutlich schwächer als bei ausgewachsenen, sie bilden sich nicht in einer kurzen Frist als Reaktion gegen die Einführung fremder Zellen. So konnte es nicht befremden, daß die Preßsäfte (gewonnen mittels einer Buchner'schen Presse bei 300 Atmosphären Druck), sowie Extrakte zerriebener, möglichst vollständig von Blut befreiter Organe ganz wirkungslos blieben. Untersucht wurden mit dieser Methode Milz, Lymphdrüsen, Leber, Lunge, Nieren, Muskel, Gehirn, Knochenmark und zwar von Tieren (Katze und Hund), deren kräftige Agglutinationswirkung gegenüber Kaninchenblutkörperchen vorher titriert worden war. Das Fehlen der normalen Agglutinine in den Körperzellen spricht übrigens noch keineswegs dagegen, daß solche dort gebildet werden können. Es wäre immer noch die Annahme mög-

1) Zeitschr. f. Hygiene Bd. 27 1898.

2) Berlin. klin. Wochenschrift 1898. — Deutsche med. Wochenschrift 1899. — Volkmann's Vorträge Nr. 331 1902.

3) Immunität bei Infektionskrankheiten 1902.

4) Wien. klin. Wochenschr. 1901.

5) Zentralbl. f. Bakteriologie Bd. 28 1900.

lich, daß die neugebildeten Antikörper außerordentlich rasch in das zirkulierende Blut abgegeben werden.

Die geringe Agglutinationskraft der normalen Sera konnte es jedoch mit sich bringen, daß ihr Nachweis in Organen mißlang, deren Zellen in Wirklichkeit doch eine genetische Bedeutung für die Agglutinine haben. Deshalb dehnten wir diese Untersuchungen auch auf die immunisatorisch erzeugten Agglutinine aus. Die Vorbehandlung von Kaninchen geschah in der Weise, daß gleiche Mengen von Hundeplasma, Hundeserum und serumfreien Hundeblutkörperchen den Tieren intraperitoneal beigebracht wurden. Die höchsten Agglutinationswerte lieferten, wie zu erwarten, die mit Erythrozyten immunisierten Tiere. Das Immunserum dieser Kaninchen agglutinierte Hundekörperchen bis zu einer Verdünnung 1:1200.

Nach Feststellung des Agglutinationstitre wurden die blutfrei gemachten Organe auf ihren Gehalt an Agglutininen untersucht, soweit diese in die Preßsäfte und in die Extrakte zerriebener Organe übergegangen waren. Dabei erwies sich, daß alle oben genannten untersuchten Organe deutlich agglutinierende Substanzen enthielten und zwar in einer Konzentration, die nicht durch die minimalen zurückgebliebenen Blutreste erklärt werden konnte. Die hämatopoetischen Organe unterschieden sich nie von den anderen durch höhere Agglutinationswerte. Auch wenn in Anlehnung an die Versuche von Pfeiffer und Marx über die Bildungsstätte der Bakteriolysine die in Betracht kommenden Organe in der Periode des Steigens der Agglutinationswerte geprüft wurden, reichten die gefundenen Werte an die des Serums lange nicht hin.

Zur Veranschaulichung dieser Tatsache möge eine Versuchsreihe dienen:

Es wurden bei Kaninchen mittleren Körpergewichts (1800—2200 g) intraperitoneal Injektionen von je 20 ccm defibrinierten Hundeblutes vorgenommen, die Tiere in bestimmten Zeitabständen entblutet, die Gefäße mit 5 l 0,9 % Kochsalzlösung durchgespült und der Agglutinationswert des Blutserums sowie der Organextrakte gegenüber gewaschenen in isotonischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten (5—10 %) Hundeblutkörperchen bestimmt. Die Organextrakte wurden durch Zerreiben der zerkleinerten Organe mit Kieselguhr gewonnen, zu der zerriebenen Masse wurde dieselbe Gewichtsmenge 0,9 % Kochsalzlösung zugesetzt und die ungelösten Bestandteile nach 12stündigem Verweilen im Eisschrank abzentrifugiert.

Die Agglutinationswerte des Milzextraktes in nachfolgender Tabelle sind wohl zum größten Teil durch Reste von Blutplasma verursacht, da die Milz infolge ihrer komplizierten Zirkulationsverhältnisse trotz sorgfältigster Durchspülung nie auch nur an-

nähernd vollständig von Blut befreit werden kann. Für uns wichtig ist ja nur die Tatsache, daß die Organextrakte in jeder Phase der Immunisierung an Wirksamkeit hinter dem Blutserum zurückbleiben. Es ist dies eine Erscheinung, die analog ist dem Verhalten der lymphatischen Organe bei der Produktion der Bakterienagglutinine: Gengou[1]) und Deutsch (l. c.) fanden im Verlauf der Immunisierung von Tieren mit Milzbrandbazillen bzw. mit Bact. typhi nie in jenen stärkere Agglutinationswerte als im Blutserum. van Emden[2]) und Metschnikoff (l. c.) haben sich allerdings im entgegengesetzten Sinne ausgesprochen.

Bezeichnung des Tieres	Entblutet nach	Agglutination			Bemerkungen
		Serum	Milz-extrakt	Leber-extrakt	
Kaninchen V	2 × 24 Stunden	0	0	0	Injiziertes Hundeblut noch nicht vollständig resorbiert.
Kaninchen I	3 × 24 „	0	0	0	
Kaninchen IV	(3 × 24) + 12 „	1:1	0	0	
Kaninchen II	4 × 24 „	1:64	1:16	0	Lymphdrüsen und Nierenextrakt ebenfalls Agglutination 0.
Kaninchen III	5 × 24 „	1:80	1:20	0	

Um für die Untersuchungstechnik der Agglutinationskraft der Körperzellen bei hoch immunisierten Tieren ein Beispiel zu geben, will ich das Versuchsprotokoll eines (von 4) mit Hundeerythrozyten vorbehandelten Kaninchens kurz anführen:

Graues männliches Kaninchen (2300 g) erhält innerhalb 3 Wochen 52 ccm gewaschene Hundeblutkörperchen intraperitoneal injiziert. 28. Januar 1904 Entblutung; Durchspülung mit $4^1/_2$ l 0,9 % Kochsalzlösung. Das Serum agglutiniert Hundekörperchen 1 : 640, 0,2 % Natriumoxalatplasma 1 : 640.

Organe[3])	Agglutinationswerte	
	Preßsaft 300 Atmosph.	Organextrakt 1 : 3 0,9 % Kochsalzlösung
Leber	1:20	1:10
Niere	1:20	1:15
Milz + Lymphdrüsen	—	1:20
Muskel	—	1:20
Lunge	—	1:20
Gehirn	—	1:10
Knochenmark	—	1:10

1) Annal. de l'inst. Pasteur 1899.

2) Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Krankheiten Bd. 30 1899.

3) Nur die größeren Organe könnten zur Gewinnung von Preßsäften verwendet werden, bei den kleineren mußten die Extrakte genügen.

Das Serum eines mit derselben Menge Hundeserum vorbehandelten, fast gleich großen Kaninchens hatte einen um die Hälfte geringeren Agglutinationswert. Die Galle des erstgenannten Tieres löste Hundekörperchen bis zu einer Verdünnung 1:320. Bis zur Verdünnung 1:80 geschah dies momentan, stets ohne eine Spur von vorausgegangener Agglutination. Wichtig im Blick auf die Spezifität der Antikörperbildung ist die öfters gemachte Erfahrung, daß bei diesen und ähnlichen Versuchen das hochwertige Kaninchenimmunserum auch auf Erythrozyten anderer Spezies einwirken kann; so fanden sich bei mit Hundeblut vorbehandelten Kaninchen im Blutserum nicht unbeträchtliche Agglutinationswerte gegen Menschenerythrozyten (bis 1:20), ähnlich wirkte das Serum von mit Menschenblut präparierten Tieren auf die Erythrozyten anderer Tiere.

Die immunisatorisch erzeugten Agglutinine waren demnach in ungefähr gleichen Mengen an jedes Protoplasma des immunisierten Organismus gebunden, während im Blutplasma ein Multiplum von ihnen kreiste.

Nach der Ehrlich'schen Terminologie besitzen also die Körperzellen eine für die zur Immunisierung verwendeten Blutzellen passende Rezeptorengruppe, die Hauptmenge solcher Rezeptoren ist jedoch in das Blutplasma abgestoßen.

Ein weiteres Ergebnis hatte die Verwendung solch hochwertiger Immunsera insofern, als es mit ihnen gelang, Blutplättchen und Leukozytenaufschwemmungen in einwandsfreier Weise zu agglutinieren. Von Agglutination der Blutplättchen zu sprechen, scheint bei der Klebrigkeit dieser, meist schon vorher in Haufen zusammenliegender Gebilde gewagt zu sein. Wenn man aber eine Aufschwemmung von Plättchen in 0,9 % Kochsalzlösung oder einem indifferenten Serum, in dem sie eine zusammenhängende Wolke zu bilden scheinen, vergleicht mit dem Bild agglutinierter Plättchen, so kann man sich des Eindrucks eines spezifischen Vorganges nicht entziehen. Das rasche, oft blitzartige Eintreten des Phänomens, seine Ähnlichkeit mit dem Vorgang der Erythrozytenagglutination wird gleichfalls diese Anschauung stützen.

Die Agglutination der weißen Blutkörperchen ist sehr wenig intensiv und verläuft langsam, aber bei kräftig wirkenden Sera ganz deutlich. Die geringe Reaktion dieser Zellen auf agglutinierende Stoffe ist nicht ohne weiteres verständlich. Die größere Viskosität im Vergleich zu den Erythrozyten kann zur Erklärung nicht genügen, da ja dieses Moment bei den Plättchen erst recht zur Geltung kommen müßte, während diese doch viel prompter

reagieren. Möglicherweise könnte ein Antikörper ihnen eigentümlich sein und die Wirkung der Agglutinine beeinträchtigen. Doch waren Leukozytenextrakte nach Zusatz zu agglutinierendem Serum nicht imstande, die Agglutination merklich hintanzuhalten. Bekannt ist Agglutination von Leukozyten durch leukotoxische Sera (Metschnikoff, l. c.). Die Sachlage ist aber dabei insofern anders, als zur Immunisierung der Versuchstiere Leukozytensaft verwendet wurde und demnach ein auf weiße Blutkörperchen spezifisch wirkendes Serum zu erwarten war.

Die Blutplättchen sind vermöge ihres dem Plasma fast gleichkommenden spezifischen Gewichtes leicht rein zu erhalten: Wenn nach kurzem Zentrifugieren Erythrozyten und Leukozyten abgeschleudert sind, ist noch ein Teil der Plättchen im Plasma suspendiert. Diese können durch Abgießen des Plasmas und längeres Zentrifugieren der abgegossenen Flüssigkeit als dünner Niederschlag rein gewonnen werden. Wesentlich schwieriger ist die Gewinnung reiner Leukozyten. Aus dem Blut erhält man sie nur ganz spärlich (durch Abschleudern von Serum) oder in größerer Menge aus dem Plasma, aber untrennbar mit Plättchen vermischt. Nur aus den nach Buchner's Vorschrift[1]) erzeugten Aleuronatempyemen gelang es, die Leukozyten relativ rein und unverändert zu bekommen; wenigstens waren sie auf dem geheizten Objekttisch noch lange beweglich. Allerdings sind sie den Leukozyten des Plasmas vielleicht nicht völlig gleichwertig. Diese Bewegung wurde durch die Agglutination rasch beseitigt.

Zur Gewinnung leukozytenreicher Pleuraexsudate wurden bei mittelgroßen Hunden Injektionen von 5—10 ccm einer sterilen 5 % Aufschwemmung von Aleuronatmehl mit 0,9 % Kochsalzlösung in jede Brusthöhle ausgeführt. Nach 2 × 24 Stunden wurde das Tier getötet. Die Exsudate bestanden in einer milchig getrübten, eine Spur rötlich gefärbten Flüssigkeit, die wenig oder keine Neigung zur spontanen Gerinnung zeigten, je nachdem wenig oder gar kein Fibrinogen in ihnen nachzuweisen war. Von den Zellbestandteilen überwogen neben einer nicht unbeträchtlichen Anzahl von roten Blutkörperchen bei weitem die Leukozyten und zwar waren die Lymphozyten (große und kleine Formen) und die fragmentiertkernigen Zellen so ziemlich in gleicher Anzahl vertreten. Eosinophile Zellen waren selten, ziemlich häufig dagegen große mononukleäre oft in gequollenem Zustand. Blutplättchen fehlten, Endothelien zeigten sich nur in ganz geringer Anzahl. Beim Hinzufügen des agglutinierenden Serums zu der Aufschwemmung der abzentrifugierten Leukozyten sah man gewöhnlich die spärlich vorhandenen Erythrozyten rasch zusammensintern, während die Leukozyten erst in einiger Zeit

1) Münch. med. Wochenschr. 1894 Nr. 25.

träge folgten. Die Lymphozyten erhielten sich am längsten unagglutiniert in der Flüssigkeit.

Es wurde oben erwähnt, daß die Spezifität der immunisatorisch erzeugten Agglutinine, wie schon früher bekannt, keine absolute zu sein braucht. Die im normalen Serum vorhandenen Agglutinine haben sicher die Fähigkeit, mit verschiedenen Blutkörperchenarten in Reaktion zu treten, ohne daß das Agglutinieren einer Blutkörperchenart die Wirksamkeit des betreffenden Serums einer anderen gegenüber merklich beeinträchtigen könnte (Malkoff[1]), Landsteiner und Sturli[2])). Die Erlich'sche Schule spricht daher von einer Vielheit der Agglutinine in den normalen Sera. Dem entspricht auch, wie man sich leicht überzeugen kann, die Tatsache, daß Blutkörperchen das Agglutinin eines Serums noch zu sättigen imstande sind, nachdem sie sich bereits mit dem Agglutinin eines anderen Serums beladen haben. Es können demnach gewissermaßen dieselben Blutkörperchen mehrmals durch verschiedene Sera agglutiniert werden (Landsteiner und Sturli, l. c.), was durch Verwendung von Agglutininen, deren agglutinophore Gruppe durch Einwirkung von Säuren oder Basen unwirksam geworden war, ohne Schädigung der Bindungsfähigkeit = Agglutinoiden (Eisenberg und Volk[3]), Wassermann[4])) in eleganter Weise gezeigt werden kann.

Es ist bisher der überzeugende Nachweis noch nicht gelungen, daß die Agglutinine als komplexe Körper betrachtet werden müßten. Eine diesbezügliche Mitteilung von Bail[5]) betreffend den zusammengesetzten Bau der Typhusagglutinine, die er durch Erhitzung auf 75° in einen spezifischen hitzebeständigen Anteil (Agglutinophor) und einen nicht hitzebeständigen, nicht spezifischen Faktor (Hemiagglutinin) trennen zu können glaubte, erscheint uns nicht beweiskräftig zu sein, da die Komplettierung seines Agglutinophors nicht einwandsfrei gelang. Die Erscheinungen lassen sich durch Agglutinoidbildung genügend erklären. Der Beweis des zusammengesetzten Baues der Agglutinine und der agglutinablen Substanz, wie er von Joos[6]) angenommen worden ist, erscheint insofern nicht zwingend, als die Resultate der Versuche dieses Autors durch verschiedenes Absorp-

1) Deutsche med. Wochenschrift 1900.
2) Wiener klin. Wochenschrift 1902 Nr. 2.
3) Wien. klin. Wochenschrift 1901.
4) Volkmann'sche Vorträge 331.
5) Arch. f. Hygiene Bd. 42 1902.
6) Zentralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. Bd. 33 S. 762 1903.

tionsvermögen der reagierenden Körper bei wechselnden Temperaturen erklärt werden können. Auch unsere Versuche, Agglutinine, die noch bindungsfähig waren, aber keine haufenbildende Kraft mehr besaßen, zu komplettieren, schlugen fehl. Es dürfte somit vorerst die Anschauung Ehrlich's von einem nicht trennbaren Agglutinin unverändert zu Recht bestehen.

Im Verlauf dieser Untersuchungen hatte ich Gelegenheit, das Blut verschiedener Kranker auf seine agglutinierenden Eigenschaften zu untersuchen. Es ist bekannt, daß Veränderungen der hämolytischen und agglutinierenden Körper bei verschiedenen Krankheitszuständen, besonders bei Infektionskrankheiten auftreten. Ähnliches gilt von schweren Schädigungen des Stoffwechsels, so von der Urämie. Bei letzterer Affektion sind bestimmte Änderungen der hämolytischen Wirkung des Blutserums mehrfach beschrieben worden, ohne daß bis jetzt eine einheitliche Richtung in diesen Veränderungen erkannt werden konnte. Bei den Infektionskrankheiten sind die Iso- und Autoagglutinine von einer Reihe von Autoren, zuerst von Maragliano[1]) beschrieben worden. Derartige Körper kommen übrigens, wie man nicht vergessen darf, bei Gesunden ebenfalls vor, wenn auch anerkanntermaßen weniger häufig, als bei schweren Allgemeinerkrankungen. Iso- und Autoagglutinine konnten wir mehrfach beim Typhus, sodann bei Sepsis und akuter Miliartuberkulose nachweisen; bei letzterem Fall war bemerkenswert, daß die Autoagglutinine zu einer Zeit auftraten, als das Blut der Kranken, in sterilem Reagensglas aufgefangen, ganz ungeronnen blieb.

Nicht beachtet scheint es aber bisher zu sein, daß die agglutinierbare Substanz, d. h. also die Reaktionsfähigkeit der roten Blutkörperchen Veränderungen erleiden kann. Bei einem Fall von Urämie ließ sich dies leicht bestimmen: Das von einem neurasthenischen Patienten gewonnene Serum (von demselben Aderlaß!) agglutinierte Erythrozyten, die während des urämischen Anfalls gewonnen worden waren, während in der anfallsfreien Zeit dieses nämliche Serum die Blutkörperchen gar nicht oder nur ganz wenig beeinflußte. Bestätigt sich diese am nämlichen Individuum zweimal gemachte Beobachtung, so wird man bei derartigen Untersuchungen mit der agglutinablen Substanz als neuem variablen Faktor rechnen müssen.

Die Frage nach dem Wesen der Agglutination, nach

1) Berl. klin. Wochenschr. 1892 Nr. 31 S. 765.

ihrem Mechanismus, ist vorerst nur zum Teil gelöst. Die sog. Geldrollenbildung der Erythrozyten, die eine gewisse Ähnlichkeit mit der Agglutination vortäuscht, kommt, wie man sich leicht überzeugen kann, nur durch Zusatz von Serum derselben Spezies zu den gewaschenen und in 0,9% Kochsalzlösung aufgeschwemmten Erythrozyten zustande und wird als ein rein physikalischer Vorgang angesehen. Anders bei der Agglutination. Die Gruber'sche[1]) Anschauung (Klebrigwerden der Bakterien bzw. Blutzellen) erklärt wohl kaum das ganze Phänomen. Wenn Paltauf[2]) die Agglutination als Teilerscheinung einer Präzipitinreaktion auffassen will, so läßt sich dagegen einwenden, daß Agglutination in Lösungen eintritt, die sicher keine Präzipitinreaktion geben.

Am meisten befriedigt immer noch die Erklärung Bordet's[3]), der 2 Phasen des Agglutinationsprozesses unterscheidet: die erste spezifische, bestehend in der Bindung des Agglutinins an die agglutinierbare Substanz und die zweite, ein physikalischer Prozeß, der auch künstlich nachgeahmt werden kann, die eigentliche Häufchenbildung. Daß hier ein physikalischer Vorgang mit in Betracht kommt, leuchtet sehr ein, wenn man oft genug beobachten kann, wie bei leiser Erschütterung die Häufchenbildung blitzartig auftritt, wie das Anschießen von Kristallen aus der Mutterlauge. Bordet konnte durch Zusatz von Salzen zu einer Aufschwemmung fein verteilten Tones in destilliertem Wasser eine Art Agglutination auslösen. In neuester Zeit haben Neißer und Friedemann[4]) Untersuchungen über die Ausflockung von unorganisierten Suspensionen durch Salze bzw. Kolloide veröffentlicht, welche die physikalischen Vorgänge bei der Agglutination verständlicher zu machen sehr geeignet sind.

Den gesamten Prozeß stellt Bordet in eine Linie mit Gerinnungsvorgängen und gewiß mit Recht. Bei der Beobachtung der Agglutination im hängenden Tropfen konnten wir oftmals 2 Typen desselben unterscheiden: Bei stärkerer Konzentration des agglutinierenden Serums die Häufchenbildung, wie wir sie für gewöhnlich sehen, bei schwächerer Konzentration eine Art von Agglutination, die sehr an Gerinnungsprozesse erinnerte. In der gleichmäßigen Schicht von Blutkörperchen bildeten sich plötzlich Lücken, zwischen denen scheinbar zusammenhängende

1) Münch. med. Wochenschr. 1896.
2) Wiener klin. Wochenschr. 1901.
3) Le Mécanisme de l'agglutination. Annal. de l'Inst. Past. 1897.
4) Münch. med. Wochenschr. 1904 Nr. 11.

Züge von jenen Blutkörperchen stehen geblieben waren, so daß das Ganze den Anblick eines Netzwerkes bot. Das Auffallendste war aber: wenn man die Flüssigkeit, in der die Blutkörperchen suspendiert waren, in Bewegung setzte, so bewegte sich das Netz als ganzes, wie wenn eine Kontinuität bestünde. Die Färbung eines solchen — wenn man so sagen will — Netzes gelang mir nicht, dagegen hat Löwit[1]) bei Bakterienagglutination eine homogene Zwischensubstanz färberisch darstellen können. Ihr kausaler Zusammenhang mit dem Agglutinationsphänomen wird jedoch noch nicht als erwiesen angesehen werden können.

Über die chemische Natur der Agglutinine stehen sich verschiedene Anschauungen gegenüber. Ob die von Pick[2]) durch Aussalzung zusammen mit dem Euglobulin gefällten Bakterienkoaguline mit den eigentlichen Agglutininen engere Beziehungen haben, steht dahin, da mit ihnen durch Tierversuch keine spezifischen Antikörper erzeugt werden konnten. Die Untersuchungen von Fuhrmann[3]) über Präzipitine und Lysine beweisen unseres Erachtens nur, daß die genannten Körper mit den Euglobulinen und Pseudoglobulinen ausfallen, über ihre chemische Konstitution lassen sie kein Urteil zu. Eine der jüngsten Arbeiten auf diesem Gebiet von Quinan[4]) bezweifelt einen näheren Zusammenhang der den Agglutininen nahe stehenden Hämolysine mit den verschiedenen Eiweißkörpern des Blutserums. Der Autor betrachtet die Hämolysine als kolloidale, chemisch nicht näher charakterisierbare Körper von enzymähnlicher Wirkung.

1) Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 34 Heft 2 u. 3 1903.
2) Hofmeister's Beiträge Bd. I 1902.
3) Hofmeister's Beiträge Bd. III. 1903.
4) Hofmeister's Beiträge Bd. V Heft 3 1904.

XXV.

Besprechungen.

1.

S. Baruch (New York), Hydrotherapie. Ihre physiologische Begründung und praktische Anwendung. Autorisierte deutsche Ausgabe von W. Lewin (Berlin). Berlin 1904. A. Hirschwald.

B. hat seine über Jahrzehnte reichende Erfahrung auf dem Gebiete der Hydrotherapie in einem Lehrbuch zusammengefaßt, welches namentlich den in der allgemeinen Praxis stehenden Ärzten gewidmet ist.

Die physiologische Einleitung des Buches ist ausführlich und eingehend behandelt; wegen der Wiedergabe zu vieler Einzelheiten verliert sie bisweilen an Klarheit und Einfachheit. Der zweite Teil, welcher die praktische Seite der Hydrotherapie in allen Details und an der Hand zahlreicher guter Abbildungen gibt, bringt alles Wichtige und Notwendige in leicht faßlicher Darstellung. Am Schluß seines Werkes weist der Autor darauf hin, wie dringend wünschenswert der Unterricht in der Hydrotherapie auf unseren Universitäten sei, damit diese wertvolle Heilmethode nicht in den Händen von unberufenen Laien verbleibe, durch welche sie häufig mißbraucht wird.

Die von W. Lewin in fließender Diktion durchgeführte Übersetzung macht das Werk zu einem guten deutschen Lehrbuche.

Schwenkenbecher-Tübingen.

2.

Franz Penzoldt, Lehrbuch der klinischen Arzneibehandlung. Sechste Auflage. Jena, Gustav Fischer. 1904.

„Dieses Lehrbuch der Arzneibehandlung legt, unter der notwendigen Berücksichtigung der Wirkungsweise der Arzneimittel, das Hauptgewicht auf die therapeutische Verwendbarkeit, wie sie uns die Beobachtung am Krankenbett lehrt. Es ist mein Bestreben gewesen, durch kritische Verwertung eigener und fremder praktischer Erfahrungen eine Sichtung der Arzneimittel nach ihrer tatsächlichen therapeutischen Zuverlässigkeit vorzunehmen.“ So stellte sich der Verfasser die Aufgabe und er hat sie in ganz vorzüglicher Weise gelöst. Das lehren schon die rasch sich wiederholenden Auflagen; solche sind notwendig, wenn das Buch auf der Höhe bleiben soll. Welche mühsame Arbeit es kostete, die Spreu — dafür sorgte die Industrie — von den wenigen Weizenkörnern zu sondern, kann jeder ermessen, der einen auch nur flüchtigen Blick auf die Reklameseiten unserer Fachzeitschriften wirft. Penzoldt verdient warmen Dank dafür, daß er sich dieser Arbeit unterzogen hat — aber auch Hocküles scheute nicht vor ähnlichem zurück. Ich, dem dies Buch ein ständiger Begleiter ist, möchte es jedem Arzt dringend empfehlen.

Th. Jürgensen-Tübingen.

3.

Heinz, Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie. Erster Band. Erste Hälfte. Verlag von Gustav Fischer. Jena 1904.

Das in seinem ersten Bande vorliegende Werk gibt Zeugnis ab für die erfolgreichen Bestrebungen der letzten Dezennien pharmakologische und toxikologische Beobachtungen auf ihre pathologisch-anatomischen und physiologischen Grundlagen zurückzuführen.

Da der Verfasser sowohl mit den pharmakologischen, als mit den pathologischen Untersuchungsmethoden aus eigener Erfahrung vertraut ist, scheint es besonders geeignet die schwierige Aufgabe zu lösen, dem Praktiker und dem experimentellen Forscher die Haupttatsachen der experimentellen Pathologie und Pharmakologie zugänglich zu machen. Wir glauben, daß ihm diese Aufgabe gelungen ist.

Besonders hervorzuheben ist in dem vorliegenden Bande das Kapitel „Physikalische Chemie der Zelle", worin eine klare und leicht faßliche Darstellung der Grundtatsachen der physikalischen Chemie gegeben wird, die auf unsere Anschauung von der Resorption etc. so ungemein befruchtend gewirkt hat. Ferner mag auf das Kapitel „Blut" hingewiesen werden, in dem der Verfasser über zahlreiche eigene Beobachtungen berichten kann.

Die notwendige Trennung der einzelnen Kapitel in einen allgemeinen und speziellen Teil hat einige Wiederholungen nicht vermeiden lassen. Vielleicht würde es sich auch empfehlen einige von den sehr umfangreichen Tabellen, soweit sie leicht zugänglichen Originalarbeiten entnommen sind, in einer folgenden Auflage fortzulassen.

Jedem Kapitel sind Angaben über die Methodik sowie ein Literaturverzeichnis beigefügt, das eine leichte Orientierung ermöglicht.

Die Ausstattung des Werkes durch die Verlagsbuchhandlung, besonders die Wiedergabe der Abbildungen, die nach eigenen Zeichnungen des Verfassers hergestelt sind, ist rückhaltlos anzuerkennen.

Dr. Morawitz (Tübingen).

4.

F. Riegel, Die Erkrankungen des Magens. I. Teil. 2. vermehrte und neubearbeitete Auflage. Erschienen bei Alfred Hölder, Wien 1903. Preis M. 9,60.

Seit dem Erscheinen der 1. Auflage dieser bedeutsamen Monographie sind kaum sechs Jahre verflossen, eine für ein so umfassendes und speziell gehaltenes Werk sehr kurze Zeit. Es finden sich in dieser neuen Auflage eine Reihe von Ergänzungen, die den neueren Forschungsergebnissen Rechnung tragen (Magenphotographie, Röntgendurchleuchtung des Magens, proteosynthetisches Ferment, fettspaltendes Ferment u. a.). Der Umfang des I. Teiles ist aber dadurch kaum gewachsen, weil an anderen Stellen einige Kürzungen vorgenommen sind. Auf den wissenschaftlichen und praktischen Wert dieses Buches ist in den verschiedensten Kritiken in so anerkennender Weise hingewiesen, daß man kaum etwas Besseres hinzufügen kann.

Lüthje.

5.

James Mackenzie, Die Lehre vom Puls. Aus dem Englischen übersetzt von A. Deutsch. Verlag von J. Alt, Frankfurt a. M.

Wir haben in Deutschland eine Reihe von ausgezeichneten Monographien über den Puls; sie sind aber fast alle aus physiologischen Instituten hervorgegangen. Das vorliegende Buch dagegen umfaßt die Beobachtungen einer mehrere Dezennien umfassenden praktisch-ärztlichen Tätigkeit, die auf der Basis der gründlichsten physiologischen Vorbildung entstanden sind. Man kann ohne Rückhalt mit dem Übersetzer sagen, daß wir dem Verfasser zum aufrichtigsten Dank verpflichtet sind für die Freude, die das Studium dieses Buches dem Lesenden gewährt. Für den Kliniker ist das Werk außerordentlich anregend und belehrend; zugleich gibt es jedem, der literarisch tätig ist, ein prächtiges Beispiel vornehmer wissenschaftlicher Denkart und Schreibweise. Im I. Teil werden der Arterienpuls und die sichtbaren Herzbewegungen behandelt, im II. Teil der Venen- und Leberpuls, im III. der Venen- und Leberpuls bei unregelmäßiger Herztätigkeit. Genauer auf den Inhalt einzugehen, ist hier unmöglich. Es muß das Buch jedem, der dem behandelten Gegenstande Interesse entgegenbringt, auf das Wärmste empfohlen werden.

Die Übersetzung ist sehr gut und mit großer Liebe ausgeführt; der Druck und die Ausstattung des Buches sind so gut, wie man es sonst nur bei englischen medizinischen Büchern gewohnt ist. Lüthje.

6.

K. F. Wenckebach, Die Arythmie als Ausdruck bestimmter Funktionsstörungen des Herzens. Leipzig, Verlag von W. Engelmann.

Dem „Begründer der neuen Herzlehre", T. W. Engelmann ist dies Buch vom Verfasser gewidmet. „Die verschiedenen Formen der Herzarythmie werden nach ihrer Genese in physiologisch zusammengehörige Typen eingeteilt und die seit langem in der Klinik aufgestellten Formen mit den physiologischen Typen verglichen." Die Analyse gründet sich dabei auf die moderne, namentlich von Engelmann ausgearbeitete Theorie der myogenen Herzlehre. Ein Teil dieser Anschauungen sind bereits bekannt geworden durch die Weckebach'schen Veröffentlichungen in der Zeitschrift für klinische Medizin, sowie aus den Arbeiten anderer Autoren (z. B. Muskens in Geneeskundige Bladen, Vierde Beeks, No. IV. 1897). Das Buch gliedert sich in drei Abschnitte: I. Die Lehre von der myogenen Herztätigkeit; II. Physiologische Typen von Herzarythmie; III. Klinische Typen von Herzarythmie. Das vorzügliche Werk wird sicher die bisher übliche Art der klinischen Beurteilung der Pulsanomalien wesentlich ändern. Desgleichen wird auch die Beurteilung der pharmakodynamischen Wirkung verschiedener Drogen eine wesentlich andere werden. Lüthje.

7.

H. Oppenheim, Die syphilitischen Erkankungen des Gehirns. II. durchgesehene Auflage. Wien 1903. Verlag Alfred Hölder.

Die neue Auflage enthält gegenüber der vor sechs Jahren erschienenen ersten Auflage keine wesentlichen Änderungen. Den günstigen Kritiken, die die umfassende Monographie bisher erfahren hat, ist etwas Neues kaum hinzuzufügen. Lüthje.

8.

Otfried Foerster, Die Mitbewegungen bei Gesunden, Nerven- und Geisteskranken. Jena. G. Fischer. 1903.

Verfasser, dem wir schon sehr interessante Beobachtungen über Physiologie und Pathologie der Koordination verdanken, gibt hier eine klinische Beschreibung der bei Gesunden und Kranken auftretenden Mitbewegungen sowie eine Darlegung, wie man sich die Entstehung dieser Mitbewegungen, welche teils zweckmäßig teils unzweckmäßig sind, denken kann. Krehl.

Berichtigungen.

Zum „Einfluß der Rhodanverbindungen auf den Stoffwechsel".

Von

Dr. Arthur Mayer (Freiburg i. B.).

1.

In meiner Arbeit „Über den Einfluß der Rhodanverbindungen auf den Stoffwechsel" (dieses Archiv Nr. 79 Heft 3/4) sind leider sinnentstellende Druckfehler in der Korrektur übersehen worden.

Auf S. 197 muß es heißen:

8 Atome J entsprechen 1 Mol. Rhodanid und 1 cm $\frac{n}{10}$ Jodlösung $= 0{,}0012156$ g KSCN.

Ferner muß es ebenda heißen:

„Dann setzt man Bicarbonat hinzu, und läßt eine bestimmte Menge einer $^1/_{10}$ Normal Jodlösung hinzufließen, die sich mit Rhodansilber im Sinne obiger Gleichung umsetzt."

Dafür sollte Abschnitt 3 u. 4 auf S. 197 weggelassen werden.

Zur Herstellung der Stärkelösung empfiehlt es sich rein lösliche Ozonstärke zu verwenden. S. 198: Der Zusatz von Jodkali ist nötig, um das Chlorsilber in Jodsilber überzuführen.

S. 199. Muß es statt $CNS = 67$, 6 J, $\frac{CNS}{6} = J$, $\frac{CNS}{60} = \frac{J}{10}$, $= 1000$ ccm Jodlösung. S. 202, Zeile 17 nicht vom Rhodanalkali, sondern als Rhodanalkali, und S. 203, Zeile 1 statt Eiweißbildung Rhodanbildung und Zeile 9 unterschwefligsaurem Natron heißen.

Der scheinbare Gegensatz, daß bei der zweiten Berechnung (S. 199) ein Molekül Rhodanid $=$ 6 J und nicht wie bei der ersten Gleichung (S. 197) $=$ 8 J entspricht, ist daraus zu erklären, daß bei der An-

säuerung der Titrationsprobe mit HCl zwei Atome des ursprünglichen gebundenen J wieder in Freiheit gesetzt werden:

$$JCN + HJ = HCN + J_2.$$

Zu der angegebenen jodometrischen Methode des Rhodannachweises sei noch hinzugefügt, daß der Silberniederschlag bei physiologischen Harnen frei von Harnsäure ist, also eine Fehlerquelle, welche auf die Absorption des Jods durch Harnsäure entstehen könnte, nicht vorhanden ist. Auch in harnsäurereichen Harnen liegen die Verhältnisse ebenso. Allerdings hatte ich keine Gelegenheit, Harn von Patienten, die an harnsaurer Diathese litten, zu untersuchen. Sobald ein geeigneter Fall zur Verfügung steht, soll das jedoch im Laboratorium der medizinischen Klinik nachgeholt werden. Die Lösungsverhältnisse der Harnsäure scheinen in diesem Falle besonderen Bedingungen zu unterliegen, und es ist vielleicht nicht ausgeschlossen, daß in einem derartigen Harn mechanisch kleine Mengen Harnsäure vom Silbernitrat mitgerissen werden.

Nach den Untersuchungen von Marung[1]) scheinen außer der Harnsäure und dem Rhodan auch noch andere jodabsorbierende Substanzen im Harn vorhanden zu sein. Es spricht aber nichts dafür, daß diese Bestandteile in salpetersaurer Lösung vom Silbernitrat mitgefällt oder mechanisch niedergerissen werden.

Aber selbst wenn in besonderen Fällen Harnsäure oder andere jodabsorbierende Körper im Niederschlag vorhanden sein sollten, würde das kaum allzusehr in Betracht kommen. Denn ich habe mich überzeugt, daß in dem vom Silberniederschlag filtrierten Harn eine zugesetzte den natürlichen Verhältnissen entsprechende Rhodanmenge wieder nachgewiesen werden kann, und zwar nur mit einem Fehler von höchstens $1\,^1/_2\,\%$.

Aus der Analyse pathologischer Harne geht auch hervor, daß das Rhodan bei Krankheitsbildern vermehrt ist, bei denen die Harnsäureausscheidung normal oder gar verringert ist. Würde man mit der von mir angewandten Methode nennenswerte Mengen von Harnsäure mitbestimmen, so würde diese Divergenz nicht zustande kommen können.

2.

Kurpjuweit, Über Veränderungen der Milz bei perniziöser Anämie. LXXX. Bd.

Auf S. 184 soll es heißen: Wenn nun aber die Milz in so zahlreichen Fällen neutrophile und eosinophile Leukozyten mit rundem Kern (Myelozyten), ferner Normoblasten enthält, liegt, meiner Meinung nach, vielleicht auch der Schluß nahe, daß sie diese normalerweise enthalte, allerdings in spärlicher Zahl und daß erst infolge entzündlicher oder toxischer Einflüsse, ferner auch infolge von Stauungsprozessen und schweren Anämien eine Proliferation der vorhandenen Elemente und vielleicht auch eine Einwanderung neuer Elemente auftritt.

---

1) Marung, Über das Verhalten des Jod zum Harn. Inaug.-Diss. Rostock 1900.

XXV.

Über Bestimmung der Bilanz von Säuren und Basen in tierischen Flüssigkeiten.

Von

F. Moritz.

I. Mitteilung.

Über Aciditätsbestimmung in Flüssigkeiten, welche neben Phosphorsäure Salze alkalischer Erden enthalten.

Das Problem einer einwandsfreien Acidimetrie von Flüssigkeiten der benannten Art, zu denen bekanntlich alle tierischen Flüssigkeiten, besonders auch der Magensaft und der Harn gehören, kann bisher noch nicht als gelöst gelten. Es sind hier zwei Schwierigkeiten zu überwinden, deren eine in einem besonderen Verhalten der Phosphorsäure als solcher bei der Acidimetrie gelegen ist, während die andere auf der Gegenwart von Salzen alkalischer Erden bei gleichzeitiger Anwesenheit von Phosphorsäure beruht.

Die dreibasische Phosphorsäure zeigt in ihren verschiedenen Sättigungsstufen bekanntlich ein verschiedenes Verhalten gegen die bei der Acidimetrie üblichen Indikatoren. So reagiert primäres Phosphat [1]) gegen Lackmus sauer, sekundäres und tertiäres Phosphat aber alkalisch. Ein neutral gegen Lackmus reagierendes Phosphat gibt es nicht. Bei einem gewissen Mischungsverhältnis von primärem und sekundärem Phosphat entsteht gegenüber Lackmus eine

1) Für die drei Sättigungsstufen der Phosphorsäure NaH_2PO_4, Na_2HPO_4, Na_3PO_4 sind verschiedene Ausdrücke gebräuchlich: Monophosphat, Diphosphat, Triphosphat, oder zweifach saures, einfach saures, neutrales Phosphat, oder ein drittel, zweidrittel, ganz gesättigtes Phosphat, oder einbasisches, zweibasisches, dreibasisches Phosphat, oder primäres, sekundäres, tertiäres Phosphat. Ich wähle im folgenden immer die letzteren Ausdrücke.

sog. amphotere Reaktion, d. h. rotes Lackmuspapier wird eben bläulich, blaues eben rötlich gefärbt. Nach Lieblein[1]) tritt die amphotere Reaktion ein, wenn 65 % des primären Salzes in das sekundäre übergeführt sind. Bis zu diesem in chemischem Sinne willkürlichen Punkte könnte man Phosphorsäure mit Lackmus wohl titrieren, nicht aber bis zu einer bestimmten chemisch scharf charakterisierten Sättigungsstufe. Lackmus ist als Indikator für Titration von Phosphorsäure daher schon lange als unbrauchbar erkannt.

Besser als Lackmus lassen sich einige andere Farbstoffe verwenden, und unter ihnen wohl am besten Phenolphthalein. Dieser durch Alkalien sich rot färbende, in neutralen und sauren Lösungen aber farblose Körper zeichnet sich durch eine ganz besondere Empfindlichkeit gegen Säuren aus, während er gegen Basen weniger empfindlich ist. In einer Lösung von primärem Phosphat ist Phenolphthalein farblos, in einer Lösung von sekundärem Phosphat rosa gefärbt. Ist aber neben dem sekundären Phosphat nur wenig primäres vorhanden, so überwiegt dessen Einfluß und die Lösung ist farblos. Titriert man also Lösungen eines primären Alkaliphosphates, z. B. KH_2PO_4 (das im Handel rein zu haben ist), unter Zusatz von Phenolphthalein mit Natronlauge, so ergibt sich, daß man fast die ganze zur Überführung des primären in sekundäres Phosphat nötige Alkalimenge zusetzen muß bis der Umschlag aus farblos, in rosa erfolgt. Immerhin erreicht man aber hier nur Annäherungs- und keine genauen Werte.

Der Umschlag erfolgt, wenn ca. 92 % des primären Salzes in sekundäres umgewandelt, also noch ca. 8 % primäres Phosphat vorhanden sind.

1. 5,97 ccm $\frac{3\,n}{10}$ primärer Phosphatlösung[2]) gebrauchen 5,57 $\frac{n}{10}$ NaOH, i. e. 92,6 % des theoretisch zu erwartenden sekundären Phosphats sind bis zum Umschlag gebildet.

2. 4,95 ccm $\frac{3\,n}{10}$ primäres Phosphat gebrauchen 4,60 $\frac{n}{10}$ NaOH = 93 % sekundäres Phosphat.

3. 10,0 ccm $\frac{3\,n}{10}$ primäres Phosphat gebrauchen 9,1 $\frac{n}{10}$ NaOH = 91 % sekundäres Phosphat.

---

1) Lieblein, Über die Bestimmung der Acidität im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 20 S. 179.

2) Die Abmessungen der Flüssigkeiten geschahen in Normalbüretten mit Erdmann'schem Schwimmer, so daß Hundertel Kubikcentimeter noch abschätzbar waren.

4. 5,0 ccm $\frac{3n}{10}$ primäres Phosphat gebrauchen 4,6 $\frac{n}{10}$ NaOH = 92 % sekundäres Phosphat.

Diese Ungenauigkeit, welche der Phosphorsäuretitrierung auch bei Verwendung von Phenolphthalein als Indikator anhaftet, ist geeignet, den Wert der Acidimetrie von Phosphorsäure enthaltenden Flüssigkeiten wesentlich zu beeinträchtigen.

Es ließe sich in reinen Phosphorsäurelösungen allerdings der Fehler rechnerisch korrigieren, indem man zu der verbrauchten Alkalimenge noch 8% zuschlüge. Dies wird aber selbstverständlich unmöglich, sowie neben der Phosphorsäure noch mit der Gegenwart anderer Säuren gerechnet werden muß, da alsdann der auf die Phosphorsäure entfallende Anteil des Alkaliverbrauches zunächst unbekannt ist. Um auch hier zum Ziele zu kommen, müßte noch eine eigene Phosphorsäurebestimmung in der Flüssigkeit vorgenommen werden. Wenn man neben der gesamten Phenolphthaleinacidität noch die Menge der Phosphorsäure kennt, so kann man die obige Korrektur anbringen. Man muß nur dabei die chemisch allerdings begründete Voraussetzung machen, daß bei einer Gesamtacidität der Flüssigkeit, die größer ist als die Menge eines Äquivalentes der vorhandenen Phosphorsäure, letztere nur in Form primären Phosphates und nicht etwa zum Teil als sekundäres Salz vorhanden sein könne und daß zweitens bei einer Gesamtacidität der Flüssigkeit, die kleiner ist, als ein Äquivalent der vorhandenen Phosphorsäure, irgendeine freie Säure nicht zugegen, sondern die Gesamtacidität nur durch primäres Phosphat bedingt sei.[1]) Denn andernfalls würde man hier wie dort annehmen müssen, daß sekundäres Phosphat, ein gewissermaßen alkalisches Salz, neben freier Säure vorhanden sei.

Es gelingt aber, wie ich gefunden habe, auf sehr einfache Weise einen Fehler überhaupt zu vermeiden und die Titration der Phosphorsäure als sekundäres Salz vollständig zu machen. Es ist nur nötig, zu der zu titrierenden Lösung ein gleiches Volum konzentrierter (möglichst mit kohlensäurefreiem — ausgekochtem oder von Natronlauge abdestilliertem — Wasser bereiteter) Kochsalzlösung zu versetzen. Bei solchem Vorgehen erfolgt der Umschlag des Phenolphthaleins nicht schon, wenn noch 8% der Phosphorsäure als primäres Salz vorhanden sind, sondern erst, nach-

1) S. Lieblein, a. a. O. S. 75.

dem die ganze Phosphorsäure in das sekundäre Salz verwandelt ist und eben tertiäres Salz sich zu bilden beginnt.[1])

Wir haben also in dem Zusatz konzentrierter Kochsalzlösung ein Mittel, um mit Phenolphthalein als Indikator die Phosphorsäure genau zu zwei Dritteln abzusättigen.[2])

5. 5,0 ccm $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 gebraucht mit Kochsalzlösung 5,0 $\frac{n}{10}$ NaOH, ohne Kochsalzlösung 4,6 $\frac{n}{10}$ NaOH.

6. 4,95 ccm $\frac{3n}{10}$ NaH_2PO_4 gebraucht mit Kochsalzlösung 4,95 $\frac{n}{10}$ NaOH, ohne NaCl 4,60.

7. 5,97 ccm $\frac{3n}{10}$ NaH_2PO_4 mit NaCl = 5,93 $\frac{n}{10}$ NaOH, ohne NaCl 5,53 $\frac{n}{10}$ NaOH.

8. 8,25 ccm $\frac{3n}{10}$ NaH_2PO_4 mit NaCl = 8,35 $\frac{n}{10}$ NaOH, ohne NaCl 7,7 $\frac{n}{10}$ NaOH.

9. 17,3 ccm $\frac{3n}{10}$ NaH_2PO_4 mit NaCl = 17,4 $\frac{n}{10}$ NaOH.

10. 18,7 ccm $\frac{3n}{10}$ NaH_2PO_4 mit NaCl = 18,4 $\frac{n}{10}$ NaOH, ohne NaCl = 17,1 NaOH.

11. 18,95 ccm $\frac{3n}{10}$ NaH_2PO_4 mit NaCl = 18,93 $\frac{n}{10}$ NaOH.

Die angeführten Beispiele zeigen, daß das Verfahren genau ist. Die Fehler, wo solche überhaupt auftreten, sind unbedeutend und liegen in der Fehlerbreite der Titriermethodik als solcher.

Man kann nun aber unter bestimmten Voraussetzungen in der Titrierung der Phosphorsäure noch weiter kommen. Man kann die eben geschilderte Methode mit einer zweiten kombinieren, um die Phosphorsäure als solche neben anderen anorganischen Säuren direkt acidimetrisch zu bestimmen. Man benutzt zu diesem Zwecke einen Indikator, der weniger säure- als alkaliempfindlich ist und

1) Diese Verhältnisse sind wie alle übrigen unten noch zu besprechenden, bei Konzentrationen erprobt, die sich von den in tierischen Flüssigkeiten, insbesondere im Harn und Magensaft tatsächlich vorkommenden nicht zu weit entfernen.

2) Diese Wirkung der konzentrierten Kochsalzlösung auf Phosphorsäure und ebenso die gleich noch zur Sprache kommende auf Ammoniaksalze und auf Karbonate, scheint auf Veränderungen zu beruhen, die die Salzlösung in dem Dissoziationszustand der in Betracht kommenden Körper verursacht.

umschlägt, sowie alle vorhandene Phosphorsäure zu primärem Salz umgewandelt und etwa vorhandene sonstige starke anorganische Säuren, z. B. Salzsäure oder Schwefelsäure, zu Neutralsalz geworden sind. Der für unsere Zwecke hierfür geeignetste Farbstoff ist Methylorange, welches mit freien anorganischen Säuren rot gefärbt ist und mit kurzer Durchwanderung einer Orangefärbung absolut scharf in reines Gelb umschlägt, sowie die Phosphorsäure ganz zu primärem Phosphat geworden ist und Salzsäure oder Schwefelsäure völlig abgesättigt sind. In einem Gemisch von Salzsäure oder Schwefelsäure und Phosphorsäure titriert man mit Methylorange also die Salzsäure oder Schwefelsäure als NaCl resp. Na_2SO_4, die Phosphorsäure aber als NaH_2PO_4. Führt man nun von diesem Punkte aus die Titrierung mit Phenolphthalein in der oben beschriebenen Art weiter, so braucht man nun ein Plus von Alkali, um die Phosphorsäure von der Methylorangegrenze zwischen primärem und sekundärem Phosphat bis zur Phenolphthaleingrenze zwischen sekundärem und tertiärem Phosphat zu bringen. Dieser Mehrverbrauch an Alkali zwischen der Methylorange- und der Phenolphthaleintitration stellt daher, falls er in ccm $\frac{n}{10}$ Lösung ausgedrückt wird, ohne weiteres ein Maß für die vorhandene Phosphorsäure dar. Je 1,0 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH entspricht dabei 1,0 ccm $\frac{3n}{10}$ P_2O_5, da nur ein Drittel der gesamten Valenzen der Phosphorsäure von dem Alkali in Anspruch genommen werden.

12. Mischung von 3,0 ccm $\frac{n}{10}$ HCl und 2,0 ccm $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4

Methylorange $\frac{n}{10}$ NaOH = 3,0 ccm

Phenolphthal. $\frac{n}{10}$ NaOH = 4,98 ccm

Resultat: 3,0 ccm $\frac{n}{10}$ anorgan. Säure, 1,98 ccm $\frac{3n}{10}$ P_2O_5.

13. Mischung von 6,0 ccm $\frac{n}{10}$ HCl und 3,5 ccm $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4

Methylorange $\frac{n}{10}$ NaOH = 6,02 ccm

Phenolphthal. $\frac{n}{10}$ NaOH = 9,50 ccm

Resultat: 6,02 ccm freie anorgan. Säure, 3,48 ccm $\frac{3n}{10}$ P_2O_5.

14. Mischung von 4,0 ccm $\frac{n}{10}$ HCl und 1,5 ccm $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4

Methylorange $\frac{n}{10}$ NaOH = 4,03 ccm

Phenolphthal. $\frac{n}{10}$ NaOH = 5,50 ccm

Resultat: 4,03 ccm $\frac{n}{10}$ freie anorgan. Säure, 1,47 ccm $\frac{3n}{10}$ P_2O_5.

15. Mischung von 3,1 ccm $\frac{n}{10}$ HCl und 2,15 ccm $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4

Methylorange $\frac{n}{10}$ NaOH = 3,11 ccm

Phenolphthal. $\frac{n}{10}$ NaOH = 5,28 ccm

Resultat: 3,11 ccm $\frac{n}{10}$ freie anorgan. Säure, 2,17 $\frac{3n}{10}$ P_2O_5.

Noch beweisender als die angeführten Beispiele sind für die Exaktheit des Verfahrens solche Versuche, in denen freie Phosphorsäure zunächst mit Methylorange als Indikator austitriert und dann mit Phenolphthalein unter Zusatz von Kochsalzlösung weitertitriert wird. Wenn mit dem ersten Verfahren genau eine und mit dem zweiten zwei Valenzen der Phosphorsäure austitriert werden, so muß der Alkaliverbrauch bei der Phenolphthaleintitrierung gerade doppelt so groß als der bei der Methylorangetitrierung sein. Bei solchen Versuchen ist man ganz unabhängig von Fehlern, die bei der Herstellung der Phosphatlösungen sowie der Titrierlauge gemacht sein können.

Es wird eine verdünnte wässerige Phosphorsäure unbekannter Konzentration benutzt, von der eine nach Gutdünken abgegossene Menge zum Versuch verwendet wird.

16. Methylorange $\frac{n}{10}$ NaOH = 8,25

Phenolphthal. $\frac{n}{10}$ NaOH = 16,60

(soll = 16,50).

17. Methylorange $\frac{n}{10}$ NaOH = 17,3

Phenolphthal. $\frac{n}{10}$ NaOH = 34,7

(soll = 34,6).

18. Methylorange $\frac{n}{10}$ NaOH = 18,7

Phenolphthal. $\frac{n}{10}$ NaOH = 37,1

(soll = 37,4).

19. Methylorange $\frac{n}{10}$ NaOH = 5,97

Phenolphthal. $\frac{n}{10}$ NaOH = 11,90

(soll = 11,94).

20. Methylorange $\frac{n}{10}$ NaOH = 18,95

Phenolphthal. $\frac{n}{10}$ NaOH = 37,88

(soll = 37,90).

21. Methylorange $\frac{n}{10}$ NaOH = 9,2

Phenolphthal. $\frac{n}{10}$ NaOH = 18,4

(soll = 18,4).

Die angeführten Beispiele zeigen, daß der Versuch der oben gemachten Voraussetzung entspricht.

Es wurde übrigens auch das Resultat der acidimetrischen Phosphorsäurebestimmung mit dem Resultat der Urantitrierung in einer Reihe von Fällen verglichen.

22. 10,0 ccm $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 gebrauchen in einem Versuche genau 10,0 $\frac{n}{10}$ NaOH bei Phenolphthaleintitration.

Dieselbe Phosphatlösung erfordert für 10 ccm 14,15 ccm Uranlösung vom Titer 1 ccm = 0,005 P_2O_5. Theoretisch enthalten 10 ccm $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 0,071 g P_2O_5; die Urantitrierung ergab $14{,}15 \times 0{,}005$ = 0,07075 g P_2O_5. Die Phosphatlösung war also genau hergestellt und bedurfte eines genau gleichen Volumens $\frac{n}{10}$ Alkalilösung zur Phenolphthaleinneutralisation.

23. 10 ccm Harn werden mit geringem Überschuß von Soda verascht. Die Asche wird mit kleinem Überschuß von Salzsäure zur Lösung gebracht, vorhandene Kohlensäure weggekocht. Kombinierte Titration der Aschelösung. Alkaliüberschuß der Phenolphthaleintitrierung über die Methylorangetitrierung = 2,1 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH = 0,0149 g P_2O_5. In einer gleichen Portion von Aschelösung ergibt Urantitrierung 0,015 g P_2O_5.

24. Aschelösung von 10 ccm eines anderen Harnes. Alkaliüberschuß der Phenolphthalein- über die Methylorangetitrierung = 3,28 $\frac{n}{10}$ NaOH = 0,0233 g P_2O_5. Urantitrierung in gleicher Aschelösung = 0,0235 g P_2O_5.

Allerdings sind eine Reihe von Bedingungen nötig, um mit der beschriebenen kombinierten Titration gute Resultate der Phosphorsäurebestimmung zu erzielen.[1])

1. Die Flüssigkeit muß farblos sein, andernfalls wird der Methylorangeumschlag aus Orange in Reingelb undeutlich. Auch dann empfiehlt es sich noch, ein dem Titriergefäß gleiches Gefäß (am besten kleine Erlenmayer-Kolben) mit gleicher Menge Wasser und Methylorange als Kolorimeter zu benutzen, auf dessen Farbe die zu titrierende Flüssigkeit zu bringen ist. Die kombinierte Titrierung der Phosphorsäure läßt sich also nicht im Magensaft oder Harn, sondern nur in farblosen Aschelösungen tierischer Flüssigkeiten vornehmen.

2. Die kombinierte Phosphorsäuretitrierung setzt das Fehlen von organischen Säuren sowie von Kohlensäure und von Cyanwasserstoff in der Lösung voraus. Bei solchen schwächeren Säuren erfolgt der Methylorangeumschlag lange schon ehe eine völlige chemische Absättigung der Säuren erfolgt ist, wie denn z. B. Cyankali, Natriumbikarbonat und essigsaures Natron auch auf Lackmusfarbstoff alkalisch reagieren. Da Phenolphthalein nun die Titration dieser schwachen Säuren erheblich weiter führt als Methylorange, so entsteht bei ihrer Anwesenheit ebenso wie bei der Phosphorsäure eine Differenz im Alkaliverbrauch zwischen beiden Titrierungen. Dies muß aber verhütet werden, da ja die Titrationsdifferenz nur auf Phosphorsäure bezogen werden soll. Es sind also organische Säuren durch Veraschen zu zerstören, CO_2 und HCN, die beide sich beim Veraschen tierischer Flüssigkeiten bilden können, sind durch Auskochen der mit HCl oder H_2SO_4 angesäuerten Aschelösung zu entfernen.

3. Die kombiniert zu titrierende Flüssigkeit darf keine Kalk- oder Barytsalze enthalten.

Damit kommen wir zu der oben schon namhaft gemachten zweiten Schwierigkeit, die sich der Phosphorsäuretitrierung in tierischen Flüssigkeiten überhaupt entgegenstellt.

Bei Gegenwart von Kalk- oder Barytsalzen wird bei der Phenol-

1) Die hier beschriebene kombinierte Titrierung der Phosphorsäure wurde ausgearbeitet, weil sie bei der in einer folgenden Mitteilung darzustellenden Aschenanalyse von Magensaft oder Harn mit Vorteil Verwendung finden kann.

phthaleintitrierung der Phosphorsäure mehr Alkali, als zur Bildung des sekundären Phosphates nötig wäre, verbraucht. Praktisch kommen für tierische Flüssigkeiten nur die Kalksalze in Betracht.

Die Reaktion sollte verlaufen:

$$NaH_2PO_4 + NaOH = Na_2HPO_4 + 2\,H_2O.$$

Bei Gegenwart von Kalksalz verläuft sie aber zum Teil folgendermaßen:

$$NaH_2PO_4 + CaCl_2 + 2\,NaOH = NaCaPO_4 + 2\,NaCl + 2\,H_2O.$$

Es bildet sich also unter Verbrauch von zwei statt einem Molekül Natronlauge tertiäres kalkhaltiges Salz, das unlöslich ausfällt. Da diese Bildung tertiärer Phosphate in ihrer Menge im ganzen zwar von der Menge des vorhandenen Kalksalzes abhängig ist, keineswegs aber hier einfache gesetzmäßige Beziehungen bestehen, so macht die Gegenwart von Kalksalzen die Phosphorsäuretitrierung gänzlich unzuverlässig. Die Flüssigkeit wird durch Kalksalze scheinbar saurer. Es ist dies aber nur der Fall, sofern die Titrierung auf sekundäres Phosphat abzielt, also Phenolphthalein als Indikator fungiert. Wird die Phosphorsäure nur als primäres Salz mit Methylorange als Indikator austitriert, so findet keine Störung durch Kalk- (oder Baryt-)salz statt. Solange nur primäres Phosphat in der Lösung ist, ist eben keine Möglichkeit zur Bildung unlöslicher sekundärer oder tertiärer Kalkphosphate gegeben, welche einen Mehrverbrauch von Alkali bedingen würden.

Die für die Phenolphthaleintitrierung der Phosphorsäure aus der Gegenwart von Kalksalzen resultierende Behinderung hat dazu geführt, daß man das Bemühen um eine Bestimmung der Acidität des Harnes mit Farbstoffen überhaupt für ein vergebliches hielt.[1]) Dem ist aber nicht so. Es gibt vielmehr auch hier wieder ein sehr einfaches Mittel, um die Kalksalze zu entfernen, ohne die Gesamtacidität der Flüssigkeit zu ändern. Man braucht nur der Flüssigkeit etwas Natriumoxalatlösung zuzusetzen. Dieses gegen Phenolphthalein neutral reagierende Salz fällt den Kalk als Oxalat aus der Lösung aus und läßt an Stelle der Kalksalze entsprechende Natriumsalze in der Lösung zurück, die unschädlich sind.

$$Na_2C_2O_4 + CaCl_2 = CaC_2O_4 + 2\,NaCl.$$

Folgende Beispiele bringen die Belege für die geschilderten Verhältnisse.

---

1) S. z. B. Lieblein, a. a. O. S. 85.

Phenolphthaleintitrierung.

25. 1,0 $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 = 1,0 $\frac{n}{10}$ NaOH

1,0 $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 + etwas $CaCl_2$ = 1,4 $\frac{n}{10}$ NaOH, i. e. Mehrverbrauch von 40 % Alkali.

1,0 $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 + etwas $CaCl_2$ + Na-Oxalat titriert $\frac{n}{10}$ NaOH = 1,0, i. e. richtiger Wert.

26. 2,0 $\frac{n}{10}$ HCl + 2,0 $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 = 4,0 $\frac{n}{10}$ NaOH

2,0 $\frac{n}{10}$ HCl + 2,0 $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 + etwas $CaCl_2$ = 4,45 $\frac{n}{10}$ NaOH, i. e. Mehrverbrauch von 11 % Alkali.

2,0 $\frac{n}{10}$ HCl + 2,0 $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 + etwas $CaCl_2$ + Na-Oxalat: $\frac{n}{10}$ NaOH = 3,95, i. e. richtiger Wert (soll 4,0).

27. 2,55 ccm $\frac{n}{10}$ HCl + 3,0 ccm $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 + 3,0 ccm $\frac{n}{10}$ $CaCl_2$,

Alkaliwert theoretisch = 5,55 $\frac{n}{10}$ NaOH

Alkaliwert unter Zusatz von NaCl und Na-Oxalat titriert = 5,51 $\frac{n}{10}$ NaOH, i. e. richtig.

28. 3,0 $\frac{n}{10}$ HCl + 2,0 $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 + 3,0 $\frac{n}{10}$ $CaCl_2$

Alkaliwert theoretisch = 5,0 $\frac{n}{10}$ Na

Alkaliwert unter Zusatz von NaCl und Oxalat titriert = 4,98.

29. 3,0 $\frac{n}{10}$ HCl + 1,0 $\frac{n}{10}$ Milchsäure + 1,2 $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 + 2,0 $\frac{n}{10}$ NH_4Cl + 0,8 $\frac{n}{10}$ $CaCl_2$

Alkaliwert theoretisch = 5,2 $\frac{n}{10}$ NaOH

Alkaliwert: mit NaCl und Oxalat titriert = 5,1 $\frac{n}{10}$ NaOH.

Ebenso wie Kalk und Baryt bildet bekanntlich auch Magnesia unlösliche Phosphate und es muß a priori möglich erscheinen, daß ebenso wie Salze der beiden ersteren, auch Magnesiasalze die Phosphorsäuretitrierung hinderten. Tatsächlich ist dies jedoch nicht der Fall. Magnesiasalze haben keinen störenden Einfluß auf die Phenolphthaleintitration.

30. 10,53 $\frac{n}{10}$ KH_2PO_4 + 12 Tropfen starker Magnesiumsulfatlösung

Alkaliwert theoretisch = 10,53 $\frac{n}{10}$ NaOH

Alkaliwert unter Zusatz von NaCl titriert = 10,5 $\frac{n}{10}$ NaOH.

Zusatz noch weiterer reichlicher Menge von Magnesiumsulfatlösung bewirkt kein Zurückgehen des Farbenumschlages. Dagegen entfärbt etwas $CaCl_2$ sofort.

31. 10,5 $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 + etwas $CaCl_2$ + 12 Tropf. starker $MgSO_4$-Lös.

Alkaliwert theoretisch = 10,5 $\frac{n}{10}$ NaOH

Alkaliwert unter Zusatz von NaCl und Oxalat titriert = 10,5 $\frac{n}{10}$ NaOH, i. e. richtiger Wert.

32. 5,35 $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 + etwas $CaCl_2$.

Alkaliwert theoretisch = 5,35 $\frac{n}{10}$ NaOH

Titriert ohne Oxalat = 6,5 $\frac{n}{10}$ NaOH also Mehrverbrauch von 28 % Alkali.

5,35 $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 + 1,0 ccm starke $MgSO_4$-Lösung

Titriert unt. Zusatz von NaCl = 5,4 $\frac{n}{10}$ NaOH; i. e. richtiger Wert.

Kalksalz stört also sehr, Magnesiasalz stört nicht.

5,35 $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 + etwas $CaCl_2$ + 1,0 ccm $MgSO_4$-Lösung mit Zusatz von NaCl und Oxalat titriert = 5,4 $\frac{n}{10}$ NaOH, i. e. richtiger Wert.

Es wäre nun noch denkbar, daß Magnesiasalze bei Gegenwart von Ammoniaksalzen die Phosphorsäuretitrierung störten, indem etwa phosphorsaure Ammoniakmagnesia ausfiele. Daß dem aber nicht so ist, lehrt folgender Versuch.

33. 4,9 $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 + 5,8 $\frac{n}{10}$ NH_4Cl + 10 Tropfen starke Magnesiumsulfatlösung titriert = 4,9 $\frac{n}{10}$ NaOH, i. e. richtiger Wert.

Nach den angeführten Versuchen kann kein Zweifel bestehen, daß auch für den Harn das geschilderte Vorgehen zu brauchbaren acidimetrischen Resultaten führen muß. Es läßt sich denn auch

leicht der Nachweis führen, daß unter den beschriebenen Bedingungen ein Zusatz von Kalk- oder Magnesiasalz zu Harn das Titrierresultat nicht ändert, sowie daß zugesetztes primäres Phosphat quantitativ aufgefunden wird.

34. 10 ccm Harn gebrauchen bei Phenolphthaleintitrierung unter Zusatz von NaCl und Oxalat 1,55 $\frac{n}{10}$ NaOH.

10 ccm des gleichen Harns mit $CaCl_2$ und $MgSO_4$ versetzt gebrauchen unter Zusatz von NaCl und Oxalat 1,50 $\frac{n}{10}$ NaOH. Es werden dann 4,9 ccm $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 zugesetzt. Nun sind noch weitere 4,9 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH nötig, um wieder zu neutralisieren.

Es ist indessen noch zu überlegen, ob nicht, wenn auch Kalk- und Magnesiasalze unschädlich sind, andere im Harn vorkommende Körper die Phenolphthaleintitrierung zu beeinträchtigen vermögen.

Harnstoff stört nicht, er verhält sich trotz seiner beiden Amidogruppen überhaupt nicht wie ein Alkali gegen Phenolphthalein.

35. 10,0 $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 titriert = 10,0 $\frac{n}{10}$ NaOH. 10,0 $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 + 10,0 ccm 4 % Harnstofflösung titriert = 9,98 $\frac{n}{10}$ NaOH.

Dagegen ist es bekannt, daß Ammoniaksalze, mit denen man ja im Harn immer zu rechnen hat, die Phenolphthaleintitrierung beeinflussen können. Es ist bei Gegenwart von Ammoniaksalzen mehr fixes Alkali nötig, um mit Phenolphthalein den Farbenumschlag zu erzielen, als ohne solche.

Bei größeren Mengen von Ammoniaksalzen ist dieser Einfluß quantitativ nicht zu vernachlässigen, wie folgende Versuche zeigen.

36. 5 ccm NH_4Cl-Lösung (5 %) = ca. 50 ccm $\frac{n}{10}$ NH_4Cl gebrauchen 0,75 $\frac{n}{10}$ NaOH bis zum Farbumschlag.

37. 15 ccm $\frac{n}{10}$ HCl + 13 ccm $\frac{n}{10}$ NH_3 bedürfen theoretisch noch 2,0 $\frac{n}{10}$ NaOH bis zur Neutralisation. Tatsächlich gebraucht 2,3 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH.

38. 6,0 $\frac{n}{10}$ HCl titriert = 6,0 $\frac{3n}{10}$ NaOH. Als zu der titrierten Lösung nun 6 Tropfen einer Ammoniumoxalatlösung zugesetzt werden, geht der Farbumschlag zurück und es sind noch 0,27 $\frac{n}{10}$ NaOH nötig, um wieder zu neutralisieren. Nun 2 Tropfen Salmiaklösung, worauf noch weiter 0,4 $\frac{n}{10}$ NaOH nötig sind, um Neutralität herzustellen.

Dabei ist es ein weiterer Nachteil, daß bei Gegenwart von Ammoniaksalz der Umschlag des Phenolphthalein in ein wesentlich matteres Rosa erfolgt, als es ohne das der Fall ist.

Es gibt nun aber zwei Wege, um die störende Einwirkung von Ammoniaksalzen, wenigstens solcher Mengen derselben, wie sie im Harn vorkommen können, fast völlig zu eliminieren.

Man kann erstens den Einfluß der Ammoniaksalze durch starke Abkühlung der Flüssigkeit sehr einschränken, wie man ihn andererseits durch Erwärmung noch erheblich steigern kann. Dazu wird in abgekühlter Flüssigkeit auch der Farbumschlag viel stärker.

39. 3,0 $\frac{n}{10}$ NCl + 3,0 $\frac{n}{10}$ NH_4Cl in 20 H_2O gelöst.

Titriert = 3,08 $\frac{n}{10}$ NaOH (eben eine Spur Rosafärbung). Dieselbe Mischung unter 0° in Kältemischung abgekühlt bei Zusatz von 3,0 $\frac{n}{10}$ NaOH schon deutlicher Farbumschlag.

Ebenso aber kann man den Einfluß der Ammoniaksalze auf Phenolphthalein auch durch Zusatz von konzentrierter Kochsalzlösung zu der zu titrierenden Flüssigkeit vermindern. Die konzentrierte Kochsalzlösung wirkt also nicht nur auf die Phosphorsäuretitrierung, sondern auch auf die Störung durch NH_3-Salze korrigierend ein. Besonders stark wirkt aber eine Kombination beider Manipulationen, Abkühlung und Zusatz von Kochsalzlösung zugleich, ein. Durch diese Kombination kann es zu einer Überkompensation des Ammoniakeinflusses kommen, so daß etwas zu kleine Alkaliwerte bei der Titrierung verbraucht werden.

40. Eine Mischung von 15,0 $\frac{n}{10}$ NCl und 13,0 $\frac{n}{10}$ NH_3, theoretisch mit 2,0 $\frac{n}{10}$ NaOH neutral, gebraucht tatsächlich zur Neutralisation 2,3 $\frac{n}{10}$ NaOH.

Zusatz von 30 ccm konzentrierter Kochsalzlösung bewirkt, daß 2,1 $\frac{n}{10}$ NaOH zur Neutralisation ausreichen. Zusatz von 30 ccm konzentrierter Kochsalzlösung und gleichzeitige Abkühlung unter 0° bewirken, daß nur 1,9 $\frac{n}{10}$ NaOH zur Neutralisation nötig sind.

Die Kombination: Zusatz von Kochsalzlösung und Abkühlung deprimiert bei Phenolphthaleintitrierung übrigens auch ohne die Gegenwart von Ammoniaksalzen etwas das Alkalibedürfnis von anorganischen Säuren (weniger oder nicht von organischen Säuren), während von Kochsalzlösung allein ein solcher Einfluß nicht nachweisbar ist.

Aus den angeführten und mannigfachen anderen hier nicht mitgeteilten Versuchen ergibt sich, daß ein Kochsalzzusatz, der schon wegen der Phosphorsäuretitrierung nötig ist, bei der Bestimmung der Harnacidität ausreichend ist, um auch einen etwaigen störenden Einfluß von Ammoniaksalzen auszugleichen. Es genügt hier der Kochsalzzusatz um so mehr, als der Einfluß von Ammoniaksalzen organischer Säuren auf die Phenolphthaleintitrierung wesentlich geringer ist, als der von anorganischen Säuren, oder ganz fehlt. Im Harn aber hat man es in erster Linie mit organischen Ammoniaksalzen zu tun.

41. 15,75 $\frac{n}{10}$ Milchsäure + 13,05 $\frac{n}{10}$ NH_3, theoretisch mit 2,70 $\frac{n}{10}$ Na neutral. Tatsächlich auch gebraucht 2,7 $\frac{n}{10}$ NaOH.

42. 15,75 $\frac{n}{10}$ Milchsäure + 13,0 $\frac{n}{10}$ NH_3, theoretisch neutral mit 2,75 $\frac{n}{10}$ NaOH, titriert unter Kochsalzzusatz = 2,80 $\frac{n}{10}$ NaOH.

Einer Bemerkung bedarf noch das Verhalten des Phenolphthaleins zur Kohlensäure.

Im Harn pflegt eine sehr geringe Menge Kohlensäure physikalisch gebunden zu sein. Dagegen können unter Umständen, z. B. nach Einnahme von kohlensauren Salzen, recht erhebliche Mengen von Kohlensäure als saures Karbonat im Harn auftreten. Versetzt man eine verdünnnte z. B. $\frac{n}{10}$ Lösung von doppeltkohlensaurem Natron mit Phenolphthalein, so zeigt sich geringe Rosafärbung. Dieselbe verschwindet aber, sowie man konzentrierte Kochsalzlösung zusetzt. In Gegenwart von Kochsalz reagiert also eine verdünnte

Lösung von $NaHCO_3$ auf Phenolphthalein neutral. Fügt man 1—2 Tropfen $\frac{n}{10}$ NaOH hinzu, so erfolgt alsbald der Umschlag zur alkalischen Reaktion. Primäres Karbonat verhält sich in dieser Hinsicht also wie sekundäres Phosphat. Kohlensäure wird bei Anwesenheit von Kochsalz bis an die Grenze zwischen primärem und sekundärem, Phosphorsäure bis an die Grenze zwischen sekundärem und tertiärem Salz austitriert.

43. 10 ccm einer 1 proz. Lösung von $NaHCO_3$ (= etwas stärker als $\frac{n}{10}$) gibt mit Phenolphthalein Rosafärbung. Zusatz von 10 ccm konz. NaCl-Lösung entfärbt. Es braucht dann einige Tropfen $\frac{n}{10}$ NaOH, um wieder Rosafärbung zu bewirken.

44. 10,1 ccm $\frac{n}{10}$ Na_2CO_3 + 10 ccm NaCl-Lösung mit Phenolphthalein stark rot. Es sind 5,2 ccm $\frac{n}{10}$ HCl nötig, um zu entfärben. Die Entfärbung tritt also fast genau nach völliger Umwandlung der Na_2CO_3 in $NaHCO_3$ ein. Theoretisch waren hierfür nötig gewesen 5,05 $\frac{n}{10}$ HCl.

Die Empfindlichkeit des Phenolphthalein für CO_2 macht übrigens, wenn man ganz genau arbeiten will, gewisse Vorsichtsmaßregeln nötig. Besonders muß man sich bewußt sein, daß man mit größeren Mengen von Wasser, sofern dieses nicht ausgekocht oder noch besser von Lauge abdestilliert und unter Verschluß gehalten war, Kohlensäuremengen in die Analyse hineinbringen kann, die immerhin einige Zehntel ccm $\frac{n}{10}$ Lauge beanspruchen können.

Es sollen noch einige von vielen Versuchen angeführt werden, die die Brauchbarkeit unseres Titrierverfahrens für komplizierter zusammengesetzte Flüssigkeiten erweisen.

45. Mischung von 3,92 $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4 und 7,03 $\frac{n}{10}$ Essigsäure, die außerdem noch 1,0 $\frac{n}{10}$ Rhodanammon, 0,4 g Harnstoff, 0,1 g Traubenzucker, 0,2 g NaCl, 0,05 g K_2SO_4, 0,02 g $CaCl_2$ enthält. Der theoretische Säurewert dieser Mischung = 10,95 $\frac{n}{10}$ NaOH (aus primärem Phosphat und Essigsäure sich zusammensetzend). Tatsächlich titriert = 10,90 $\frac{n}{10}$ NaOH.

46. Mischung von 2,3 $\frac{n}{10}$ milchsaures Natron, 0,17 $\frac{3n}{10}$ Na_2HPO_4, 0,85 $\frac{3n}{10}$ NaH_2PO_4, außerdem je 0,1 g Traubenzucker, NaCl und K_2SO_4 enthaltend. Theoretischer Säurewert = 0,85 $\frac{n}{10}$ NaOH (das primäre Phosphat), titriert = 0,88 $\frac{n}{10}$ NaOH.

47. Mischung von 1,0 $\frac{n}{10}$ $NaHCO_3$, 1,6 $\frac{3n}{10}$ Na_2HPO_4, 1,1 $\frac{n}{10}$ Natriumoxalat, 0,3 g Harnstoff, je 0,2 g NaCl, K_2SO_4, Traubenzucker. Theoretisch neutral. Bei Titration mit 0,1 $\frac{n}{10}$ NaOH schon alkalisch.

48. Mischung von 2,0 $\frac{n}{10}$ HCl, 1,0 $\frac{n}{10}$ Milchsäure, 3,0 $\frac{3n}{10}$ KH_2PO_4, 5,0 $\frac{n}{10}$ NH_4Cl, 3,0 $\frac{n}{10}$ $CaCl_2$. Theoretischer Säurewert = 6,0 $\frac{n}{10}$ NaOH. Titriert = 5,94 $\frac{n}{10}$ NaOH.

usw.

Für den Magensaft und Harn gestaltet sich das Vorgehen im einzelnen folgendermaßen: Man titriert zweckmäßig in kleinen ca. 150 ccm fassenden Erlenmayer-Kölbchen. Verwendet werden je 10 ccm Flüssigkeit, zu denen ca. 4 ccm etwa $\frac{n}{2}$ Natriumoxalatlösung und 15 ccm konzentrierter Kochsalzlösung gesetzt werden. (Titriert man größere Flüssigkeitsmengen, so muß auch mehr Kochsalzlösung zugesetzt werden. Es genügt ein der zu titrierenden Flüssigkeit gleiches Volum.) Nach dem Zusatz des Oxalats wartet man zunächst einige Zeit, bis die Kalkfällung erfolgt ist. Sie geht sehr rasch, fast augenblicklich vor sich. Erst nach vollendeter Kalkfällung setzt man die Kochsalzlösung zu. Man richtet zwei derartige Proben in zwei gleichen Kölbchen her und benutzt die eine zum Farbenvergleich. Der Umschlag wird auf diese Weise auch bei dunklen Harnen und Magensäften deutlich.

Ein besonderes Verfahren ist beim Harne noch für den Fall nötig, daß ein Phosphatniederschlag besteht. Diesen mit $\frac{n}{10}$ Säure aufzulösen und den Säurezusatz vom Titrierresultat in Abzug zu bringen, ist nur dann zulässig, wenn der Harn kein Karbonat enthält. Andernfalls würde CO_2 beim Ansäuern aus dem Harn abdunsten und die Harnacidität zu gering ausfallen.

Hat man mit Karbonat im Harn zu rechnen, so muß der Niederschlag von einer bestimmten Menge des gut umgerührten Harnes auf dem Filter gesammelt, ausgewaschen, in $\frac{n}{10}$-Säure gelöst und titriert werden. Daß dabei exakte Resultate erhalten werden, zeigt folgender Versuch:

49. 3,55 ccm $\frac{3n}{10}$ Na_3PO_4 werden mit Überschuß von $CaCl_2$ gefällt, so daß in dem Niederschlag alle Phosphorsäure als tertiäres Phosphat enthalten sein muß.

Der abfiltrierte und ausgewaschene Niederschlag wird in ein Kölbchen gespült und mit Methylorange als Indikator mit $\frac{n}{10}$ HCl titriert. Es sind 7,1 $\frac{n}{10}$ HCl nötig, bis Methylorange in Rot umschlägt. Der Niederschlag enthielt also 7,1 $\frac{n}{10}$ für Methylorange nachweisbares Alkali. Nun Zusatz von Oxalat und Kochsalz zu der mit Methylorange titrierten Flüssigkeit und Titrieren derselben mit $\frac{n}{10}$ NaOH mit Phenolphthalein als Indikator. Es sind nötig 3,53 $\frac{n}{10}$ NaOH bis zum Umschlag. Mithin waren 3,53 $\frac{3n}{10}$ primäres Phosphat in der Lösung. Der Niederschlag setzte sich also zusammen aus 10,63 $\frac{n}{10}$ Alkali (7,1 $\frac{n}{10}$ Alkali durch Methylorangetitrierung nachgewiesen und 3,53 im primären Phosphat) und aus 3,53 $\frac{3n}{10}$ Phosphorsäure, i. e. der Phosphatniederschlag bestand aus völlig gesättigtem, d. i. tertiärem Phosphat.

Ein Drittel der in diesem Niederschlage enthaltenen Alkalimenge, diejenige Alkalimenge nämlich, die über die sekundäre Sättigungsstufe des Phosphats hinaus vorhanden war, hätte von dem Aciditätswert der zugehörigen Harnmenge in Abzug gebracht werden müssen.

Die bisher zu genauer Bestimmung der Harnacidität wohl am meisten in Geltung gewesene Methode ist die von Lieblein.[1]) Dieser Autor faßt ausschließlich die Menge des primären Phosphates als den zutreffenden Ausdruck der Harnacidität auf. Ich teile die Ansicht Liebleins, daß man für die Harnacidität in erster Linie das primäre Phosphat verantwortlich machen darf, aber selbstverständlich nur insoweit als die Menge des primären Phosphates hierzu ausreicht. Mit einer Methode die sich auf die Bestimmung des primären Phos-

1) Lieblein, a. a. O.

phates beschränkt, kann man natürlich auf Fälle, wo über das primäre Phosphat hinaus noch sauere Verbindungen im Harn vorhanden sind, nicht aufmerksam werden. Solche Fälle kommen aber tatsächlich vor.

50. Gesamter Tagesharn eines Diabetikers mit Acidosis. Acidität in 10 ccm Harn = 2,6 $\frac{n}{10}$ NaOH, Acidität des in 10 ccm Harn vorhandenen primären Phosphats = 1,7 $\frac{n}{10}$ NaOH. Es sind demnach über das primäre Phosphat hinaus noch saure Verbindungen im Alkaliwerte von 0,9 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH in 10 ccm Harn enthalten.

51. Stark saurer Morgenharn eines Gesunden. Acidität in 10 ccm = 5,6 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH. Alkaliwert des vorhandenen primären Phosphats = 4,8, mithin 0,8 ccm $\frac{n}{10}$ saure Verbindungen über das primäre Phosphat hinaus.

Die Methode von Lieblein hat daher keine allgemeine Verwendbarkeit.

Eine Reihe anderer Methoden, so die von Freund und Töpfer[1]) und die von Naegeli[2]) sind teils prinzipiell unrichtig, teils wegen der Undeutlichkeit des Farbenumschlags der angewendeten Indikatoren im Harn unbrauchbar. Vorschläge für die Entfernung des Kalkes durch Oxalsäure bei Bestimmung der Harnacidität, sind schon von Lépinois[3]) gemacht worden. Doch ist seine Methode unnötig umständlich und entbehrt der Korrektur der Phosphorsäuretitrierung.

Die vielfachen Versuche, welche gemacht wurden, die Phosphate durch Ausfällung aus dem mit bestimmter Menge von Alkali alkalisch gemachten Harn mittels $BaCl_2$ zu entfernen und dann die Harnacidität durch Zurücktitrieren mit Säure zu bestimmen,[4]) führen zu unsicheren Resultaten[5]), da die Zusammensetzung der ausfallenden Baryumphosphatverbindungen eine wechselnde ist und daher auch wechselnde Alkalimengen beansprucht.

1) Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 19 S. 84.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 30 S. 313.

3) Compt. rend. soc. biolog. Bd. 50 S. 251—253, cit. nach Maly's Jahresbericht für Tier-Chemie Bd. 28 S. 278.

4) Maly's Methode, s. Neubauer-Huppert, Analyse des Harns, 9. Aufl. S. 452. E. Voit, Die Aciditätsbestimmung in tierischen Flüssigkeiten. Sitzungsberichte der Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. in München Bd. 5 1898 S. 1 M. A.

5) S. d. Ausführungen von Lieblein, a. a. O. mit dessen Beobachtungen sich die meinen decken.

XXVI.

Über die Wirkung der photodynamischen (fluorescierenden) Stoffe auf Protozoen und Enzyme.

Von

H. v. Tappeiner und **A. Jodlbauer.**

Bei einer auf Veranlassung des einen von uns (T.) unternommenen Untersuchung über die Giftigkeit des salzsauren Acridins $C_{13}H_9N$ für Infusorien (Paramäcien) erhielt Herr O. Raab als er zur Auffindung der unteren Grenze der Giftigkeit schritt und eine Lösung von 1:20000 untersuchte, ganz verschieden ausfallende Resultate. Bald waren die Paramäcien in einer Stunde tot und zerfallen, bald lebten sie über einen halben Tag. Die zu jener Zeit (Winter 1897/98) sehr ungleichen Lichtverhältnisse (Wechsel von sehr trüben und hellen Tagen) legten schließlich den Gedanken nahe, es möchte ein Einfluß des Lichtes bei diesen sonst ganz unerklärlichen Versuchsergebnissen im Spiele sein. In der Tat brachte ein entsprechend eingerichteter Versuch sofort unzweifelhafte Gewißheit: „Paramäcien mit Acridinlösung 1:20000 versetzt starben im Sonnenlicht in 6 Minuten, im zerstreuten Tageslicht in 60 Minuten, ganz im Dunkeln gehalten, waren sie nach 60000 Minuten noch am Leben."

Da verschiedene Kontrollversuche, insbesondere Ausschaltung der Wärmewirkung der strahlenden Energie durch Vorlage von gesättigter Kupfersulfatlösung, an diesem Ergebnisse nichts wesentliches änderten, so hatte man in ihm eine „Lichtwirkung" vor sich, wie sie in dieser Weise in der Biologie noch nicht beobachtet worden war.

Diese neue Lichtwirkung soll in der Folge, um sie mit einem Namen zu fixieren, als photodynamische Wirkung bezeichnet werden.

Acridin ist durch eine hervorragende optische Eigenschaft ausgezeichnet, die der Fluorescenz, d. i. die Fähigkeit einen Teil der absorbierten Strahlen als Licht anderer Brechbarkeit wieder aus-

zugeben. Dies gab Anlaß noch einige andere fluorescierende Körper: Phosphin, Eosin, Chinolinrot, Harmalin und Chinin zu untersuchen, mit dem Ergebnisse, daß auch sie diese „Lichtwirkung" zeigten, wogegen Kontrollversuche mit mehreren nichtfluorescierenden Stoffen negatives Resultat ergaben.

Nachdem die Untersuchung mit Lichtfiltern und die Untersuchung in prismatisch zerlegtem Lichte ergeben hatte, daß die photodynamische Wirkung nur bei Zutritt von Strahlen bestimmter Wellenlänge auftritt, wurde es schließlich als sehr wahrscheinlich bezeichnet, daß die Erscheinung mit der Erregung von Fluorescenz im Zusammenhange stehe.[1])

Im Winter 1900 verfolgte Richard Jacobson auf Veranlassung des einen von uns (T) die Frage, ob die bei Paramäcien nachgewiesene Wirkung fluorescierender Stoffe auch bei Zellen höherer Tiere vorhanden sei, und fand dies für das Flimmerepithel des Frosches bestätigt.[2])

1903 folgte die Entdeckung, daß auch Enzyme und Toxine durch fluorescierende Substanzen in ganz analoger Weise beeinflußt werden[3]); gleichzeitig ergaben therapeutische Versuche sehr auffallende und viel versprechende Wirkungen bei carcinomatösen, tuberkulösen und luetischen Affektionen.[4]) Alle diese Beobachtungen forderten dazu auf, die photodynamische Wirkung auf dieser erweiterten Grundlage einer umfassenden Untersuchung zu unterziehen. Die folgenden Abschnitte enthalten den ersten Teil der dabei gewonnenen Ergebnisse.

I. Abschnitt. Wirkung auf Protozoen.

A. Versuche an Paramaecium caudatum.

Die Versuche dieses Abschnittes wurden hauptsächlich mit Paramaecium caudatum ausgeführt. Es ist dies eine große, noch mit freiem Auge eben sichtbare Infusorienart (Ciliatae), welche vermöge ihres Wimperkleides und der langen Schwanzcilien sich äußerst rasch bewegt. Sie läßt sich in Pflanzenaufgüssen oder

1) H. v. Tappeiner, Münchener med. Wochenschr. Nr. 1 1900; O. Raab, Zeitschr. f. Biologie Bd. 39 u. 44.

2) Zeitschr. f. Biologie Bd. 41 S. 444.

3) H. v. Tappeiner, Über die Wirkung fluorescierender Substanzen auf Fermente und Toxine. Ber. d. D. chem. Gesellsch. Bd. XXXVI (1903) S. 3035.

4) H. v. Tappeiner u. A. Jesionek, Münch. med. Wochenschr. 1903 Nr. 47.

dergleichen leicht in größter Zahl und angenäherter Reinkultur züchten.

Die Untersuchungen geschahen größtenteils im hängenden Tropfen in feuchter Kammer von bekannter einfacher Konstruktion. Auf einem Objektträger ist ein Glasring von ca. 10 mm Höhe und 20 mm Durchmesser aufgekittet, auf dessen oberen abgeschliffenen und eingefetteten Rande ein Deckglas aufgelegt wurde, auf dessen Unterseite sich eine Mischung von zwei gleich großen Tropfen Paramäcienkultur und Versuchslösung befand. In besonderen Fällen, zumal in solchen, wo die angewandten Strahlen direkt, ohne zwischenliegende Glasschicht, zutreten sollten, wurde die Untersuchung in Uhrschälchen vorgenommen. 2 ccm Versuchslösung wurden dann mit 2—3 Tropfen der Kultur versetzt. Es wurden nur an Paramäcien reiche Kulturen verwendet, so daß in einem Tropfen mindestens ein gutes Dutzend, im Uhrglase entsprechend mehr enthalten waren. Die Beobachtung der Tierchen geschah unter dem Mikroskope bei schwacher Vergrößerung. Normal sieht man die Paramäcien fast ununterbrochen geradlinig hin- und herschießen. Wenn die Versuchslösung zu wirken anfängt, werden diese Bewegungen langsam und hören schließlich auf. Die Tiere machen dann noch eine Zeitlang Bewegungen in loco (rollende Bewegung), werden dann flaschenförmig aufgetrieben, wobei auch die Flimmerbewegung zum Stillstande kommt, körnige Massen beginnen aus ihrem Leibe auszutreten und schließlich zerfallen sie gänzlich.

Als Zeit des Todeseintrittes wurde der Beginn des Zerfalles notiert. Bei Lebzeiten oder während des Absterbens eingetretene Färbungen der Paramäcien durch die Versuchssubstanz wurden notiert.[1]) Die hauptsächlich verwendete Lichtquelle war zerstreutes Tageslicht und zwar, da die Mehrzahl der Versuche in die Herbst- und Wintermonate fiel, solches von sehr mäßiger Intensität. Ein Schutz gegen die Wärmewirkung der strahlenden Energie, gegen welche die Paramäcien sehr

1) Färbungen intra vitam wurden nur bei dem kleineren Teile der photodynamisch wirksamen Stoffe beobachtet, auch wenn sie intensive Farbstoffe waren. In den anderen Fällen scheint entweder das Eindringen äußerst geringer, dem Auge nicht mehr wahrnehmbarer Mengen zur Wirkung schon auszureichen, oder die photodynamische Wirkung findet nur an der Oberfläche der Zelle statt. Eine mikroskopische Untersuchung auf eventuelle Verschiedenheiten bezüglich der histologischen Veränderungen, welche die Paramäcien durch die photodynamischen Substanzen im Dunkeln und im Hellen erfahren, dürfte sich in diesen und anderen Fragen als lohnend erweisen.

empfindlich sind, ist dann unnötig. An hellen Tagen des Frühjahrs und Sommers ist ein solcher hingegen absolut erforderlich. Bei Versuchssubstanzen, welche ihre Absorption im brechbarerem Teile des sichtbaren Spektrums oder im Ultravioletten besitzen, wurde eine 4,5 cm dicke Schicht von konzentrierter Kupfersulfatlösung vorgelegt, welche bekanntlich die infraroten Strahlen völlig und die sichtbaren Strahlen bis etwas über D $^1/_2$ E absorbiert. Bei Substanzen, welche weniger brechbare Strahlen absorbieren, ist eine angesäuerte 7proz. Lösung von schwefelsaurem Eisenoxydul in 5,4 cm dicker Schichte am Platze, welche nur die infraroten Strahlen, diese aber bis auf 1,2 % der gesamten Strahlung absorbiert.[1])

Die Versuche wurden in den Vormittagsstunden angesetzt. War der Tod der Paramäcien nicht bis zum Abend, also nach ca. 9 Stunden Belichtung eingetreten, so wurde am nächsten Tage weiter exponiert und als Stunde des eingetretenen Todes dann die ganze Zeit von Beginn des Versuches, die Nachtstunden also eingerechnet, bezeichnet. Die so erhaltenen Todeszeiten haben natürlich nur relativen Wert. Einmal war das zerstreute Tageslicht je nach der Witterung ein wechselndes. Photometrische Messung hätte keinen Wert gehabt, da das Licht ja oft am selben Tage ein fortwährend wechselndes war. Außerdem ist hervorzuheben, daß die Paramäcien, wenn sie lange Zeit kultiviert werden, sich weniger resistenzfähig zeigen. Sehr lange fortgetriebene Inzucht ist nicht zulässig; die Kulturen wurden daher von Zeit zu Zeit mit frischem Materiale aus dem zoologischen Institute erneuert. Für den vorliegenden Zweck — eine Übersicht über die photodynamischen Substanzen und eine Schätzung der Intensität ihrer Wirkung zu erlangen — war das Verfahren völlig genügend, um so mehr als da, wo es auf den Vergleich in einer Gruppe von Substanzen ankam, die Versuche am selben Tage und an derselben Generation von Paramäcien angestellt wurden.

Dem Tageslichte von mäßiger Helligkeit ungefähr gleich ist das Licht einer Oberlicht-Reflektorlampe System Hrabowski von Siemens & Halske in Abstand von $1^1/_2$ Meter, falls die stärkere Wärmewirkung durch Vorlage von Kupfersulfatlösung ausgeglichen wird.

Sonnenlicht und elektrisches Kohlenbogenlicht einer offenen Lampe von 25 Ampère und 60 Volt wurden nur

1) R. Zsigmondy, Wied. Ann. 49, 533.

ausnahmsweise bei besonderen namhaft gemachten Anlässen verwendet. Schutz gegen die Wärmewirkung der strahlenden Energie durch Kupfersulfatvorlage ist hier unerläßlich, ganz besonders beim Kohlenbogenlicht. Wird dieser angewendet, so vertragen Paramäcien das elektrische Licht mehrere Stunden ohne wesentliche Schädigung. Bei Versuchen mit gewissen photodynamischen Substanzen (Eosin) steht das Bogenlicht dem Sonnenlicht nach, weil es eben im Verhältnis zu den hier hauptsächlich in Betracht kommenden grünen Strahlen zu viel infrarote, rote und ultraviolette Strahlen aussendet. In noch stärkerem Grade als für Paramäcien tritt diese Inferiorität des Kohlenlichtes bei Enzymen (Invertin) hervor.

Die Untersuchung erstreckt sich auf nahezu sämtliche wichtigeren fluorescierenden Stoffe, soweit deren Löslichkeit und sonstigen Eigenschaften es zuließen. Die basischen Stoffe wurden als Chloride, die sauren als Natronsalze untersucht.[1])

Die Ergebnisse sind in den folgenden Belegen niedergelegt. Sie sind mit durchlaufenden Nummern versehen, um spätere Hinweise zu erleichtern. In Einteilung nach chemischen Gruppen, Konstitutionsformeln und Angaben über die fluorophore Atomgruppe, sind wir im ersten Teile Rich. Meyer[2]) gefolgt, dem auch Th. Hewitt[3]) sich angeschlossen hat. Die Untersuchungen ergaben folgendes:

Sehr starke photodynamische Wirkung (noch in millonenfacher Verdünnung), zeigten: die Gruppe des Acridins, des Phenoxazins und Thiazins, sowie das Phenylchinaldin.

Starke, zum Teil sehr starke Wirkung: die Gruppe des Fluoresceïns und Xanthons, worüber näheres in Abschnitt III enthalten ist, die Gruppe des Anthracens, das Harmalin.

Mäßig starke Wirkung: die Derivate des Phenazins, (Phenazin selbst sehr stark), die Chinolinfarbstoffe, das Hydrastinin.

Schwache Wirkung: die Naphtalinderivate und Chininsalze.

---

1) Eine große Anzahl dieser Stoffe verdanken wir den freundlichen Zusendungen der Herren Prof. Bernthsen, O. Fischer, Kehrmann, Rich. Meyer und G. Schultz, sowie der Badischen Anilin- und Sodafabrik, der Farbwerke vorm. Fr. Bayer u. Co., vorm. Meister Lucius u. Brüning, Böhringer u. Söhne, L. Casella u. Co. und L. Durand, Huguenin u. Co.

2) Über die Beziehung zwischen Konstitution und Fluorescenz einiger Substanzen. Zeitschr. f. physik. Chem. **24**, S. 468.

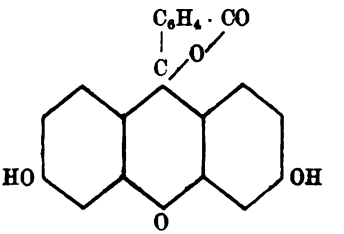
3) Über einige Beziehungen zwischen Fluorescenz und chem. Konstitution, Zeitschr. für physik. Chemie **34**, S. 1.

Keine deutliche, resp. äußerst schwache Wirkung im zerstreuten Tageslichte hatten: Fluorindindisulfosäure und Aesculin.

Auch das Verhalten aller dieser Substanzen im Dunkeln, d. h. ihre Giftigkeit, in Beziehung zur chemischen Konstitution zeigt manches Interessante, worauf in den Belegen hingewiesen ist.

I. Substanzen mit selektiver Absorption im sichtbaren Teile des Spektrums (Farbstoffe).

Gruppe des Fluoresceïns.



Fluorescein.

Die fluorophore Atomgruppe ist der zwischen den zwei Benzolkernen gelagerte Pyronring.

Sämtliche Stoffe wurden als Natronsalze untersucht.

1. Fluoresceïn.

Farbe der Lösung: gelbgrün; Fluorescenz: grün, sehr stark. Absorption: In Lösung 1 : 100 000 von Mittelgrün (13,7)[1] — ins Violett.

Versuch 1. Heller Wintertag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 250	tot nach 40 Min.	lebend nach 24 St.
1 : 500	„ „ $2^1/_2$ St.	„
1 : 1000	„ „ 6 „	„
1 : 4000	lebend „ 24 „	„

Versuch 2. Mittelheller Frühlingstag, Eisenoxydulvorlage.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 250	tot nach 20 Min.	tot nach 30 Min.
1 : 500	„ „ 1 St.	„
1 : 700	„ „ 1 „	lebend nach 24 St.
1 : 1000	„ „ 2 „	„
1 : 2000	„ „ 5 „	„
1 : 4000	„ „ 9 „	„
1 : 8000	lebend „ 24 „	„

1) Ablesungen an der Skala eines Krüß'schen Apparates, wobei D = 10,0, E = 12,85, b = 13,35, F = 15,48 ist.

2. Dichlorfluoresceïn.

Im Phtalsäurerest substituiert.

Farbe der Lösung: bräunlichgrün. Fluorescenz: grün mit etwas gelb, sehr stark. Absorption in Lösung 1:100000: Von der Linie b (13,2) — ins Violett.

Mittelheller Frühlingstag; Eisenoxydulvorlage.

Konzentration	Hell	Dunkel
1:500	tot nach 20 Min.	tot nach 30 Min.
1:700	" " "	" " 2 St.
1:1000	" " $1^1/_2$ St.	lebend " 24 "
1:2000	" " $1^1/_2$ "	" " "
1:5000	" " 2 "	" " "
1:20000	" " 3 "	" " "
1:30000	" " 7 "	" " "
1:35000	lebend " 24 "	" " "
1:40000	" " 24 "	" " "

3. Dibromfluoresceïn.

In den Resorcinresten substituiert.

Farbe der Lösung: rötlich-gelbgrün. Fluorescenz: grün mit etwas gelb, stark. Absorption in Lösung 1:100000: Von E — Anfang violett.

Mittelheller Frühlingstag; Eisenoxydulvorlage.

Konzentration	Hell	Dunkel
1:600	tot nach $^1/_4$ St.	tot nach $^1/_4$ St.
1:700	" " "	" " 12 "
1:1000	" " "	lebend " 24 "
1:20000	" " 3 St.	" " "
1:30000	" " 4 "	" " "
1:40000	" " 7 "	" " "
1:50000	" " 10 "	" " "
1:60000	lebend " 24 "	" " "

4. Dijodfluoresceïn.

In den Resorcinresten substituiert.

Farbe der Lösung: gelbbräunlich. Fluorescenz: moosgrün. Absorption in Lösung 1:100000: von Anfang grün (12,7) — Ende grün.

Konzentration	Hell	Dunkel
1:1500	—	tot nach 24 St.
1:2000	tot nach wenigen Min.	lebend " 24 "
1:50000	tot nach 5 St.	" " 48 "
1:100000	" " 24 "	" " 48 "
1:160000	lebend " 24 "	" " 48 "

5. Tetrachlorfluoresceïn.

Im Phtalsäurerest substituiert.

Farbe der Lösung: grün mit etwas braun. Fluorescenz: grün, kräftig. Absorption in Lösung 1 : 100 000: von Anfang grün (12,7) bis ins Violett.

1. Versuch. Trüber Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 500	tot nach $^1/_2$ St.	tot nach 1 St.
1 : 800	„ „ $1^1/_2$ „	„ „ 6 „
1 : 1000	„ „ 4 „	die Hälfte tot nach 24 St., alles tot nach 48 St.
1 : 2000	„ „ 6 „	alles lebend nach 48 St.
1 : 3000	„ „ 8 „	„ „ „ „
1 : 4000	„ „ 24 „	„ „ „ „
1 : 6000	die Hälfte lebend nach 24 St.	„ „ „ „

2. Versuch. Mittelheller Frühlingstag. Eisenoxydulvorlage.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 500	tot nach 20 Min.	tot nach 30 Min.
1 : 700	„ „ $^1/_2$ St.	$^3/_4$ „ „ 24 St.
1 : 1000	„ „ $1^1/_2$ „	lebend nach 24 St.
1 : 2000	„ „ $1^1/_2$ „	„ „ „
1 : 5000	„ „ 3 „	„ „ „
1 : 20 000	„ „ 5 „	„ „ „
1 : 30 000	„ „ 6 „	„ „ „
1 : 35 000	lebend „ 24 „	„ „ „

6. Tetrabromfluoresceïn (Eosin).

In den Resorcinresten substituiert.

Farbe der Lösung: rotgelb. Fluorescenz: grün, mäßig stark. Absorption in Lösung 1 : 100 000: von Anfang grün (12,5) bis ins Violett.

1. Versuch. Trüber Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 500	tot nach $^1/_4$ St.	ebenso
1 : 1000	„ „ 1 „	noch lebend, aber größtenteils nur mehr rollend nach 24 St.
1 : 2000	„ „ 1 „	lebend nach 24 St.
1 : 6000	„ „ $1^1/_4$ „	„ „ „
1 : 20 000	„ „ 3 „	„ „ „
1 : 40 000	„ „ 4 „	„ „ „

2. Versuch. Mittelheller Frühlingstag. Eisenoxydulvorlage.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 500	tot nach 1/4 St.	ebenso
1 : 700	„ „ 1/4 „	tot nach 10 St.
1 : 1000	„ „ 1 „	lebend „ 24 „
1 : 20 000	„ „ 2 „	„ „ 48 „
1 : 30 000	„ „ 3 „	„ „ „
1 : 50 000	„ „ 7 „	„ „ „
1 : 60 000	lebend „ 24 „	„ „ „

7. Tetrajodfluoresceïn (Erythrosin).

In den Resorcinresten substituiert.

Farbe der Lösung: rosarot. Absorption in Lösung 1 : 100 000: von 12,2—14,2. Fluorescenz: moosgrün, nur mit Linse im Sonnenlichte sehr deutlich.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 2000	tot in wenigen Min.	tot nach 6 St.
1 : 2200	„ „ „ „	lebend nach 24 St.
1 : 4000	„ „ „ „	die Hälfte tot nach 48 St.
1 : 6000	„ „ „ „	alles lebend „ „
1 : 60 000	tot nach 1/2 St.	„ „ „ „
1 : 80 000	„ „ 2 3/4 „	„ „ „ „
1 : 160 000	lebend „ 24 „	„ „ „ „
1 : 320 000	„ „ 48 „	„ „ „ „

8. Dichlortetrabromfluoresceïn.

Chlor im Phtalsäurerest, Brom in den Resorcinresten substituiert.

Farbe der Lösung: gelbrot. Fluorescenz: gelbgrün. Absorption in Lösung 1 : 100 000: von Mitte gelb (11,8) bis Mitte grün (13,7).

Trüber Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 2000	tot sofort nach dem Ansetzen	tot nach 20 Min.
1 : 4000	„ „ „ „ „	lebend nach 48 St.
1 : 100 000	tot nach 2 St.	„ „ „
1 : 200 000	„ „ 3 „	„ „ „
1 : 300 000	„ „ 5 „	„ „ „
1 : 400 000	„ „ 7 „	„ „ „
1 : 600 000	lebend „ 24 „	„ „ „

9. Dichlortetrajodfluoresceïn.

Chlor im Phtalsäurerest, Jod in den Resorcinresten substituiert.

Farbe der Lösung: dunkelrot. Fluorescenz: moosgrün mit Linse in Sonnenlicht. Absorption in Lösung 1 : 100 000: von Mitte gelb (11,3) bis Anfang grün (13,0).

Trüber Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 12 000	tot alsbald nach d. Ansetzen	alles tot nach 24 St.
1 : 20 000	„ „ „ „ „	die Hälfte tot nach 24 St.
1 : 30 000	„ „ „ „ „	alles lebend nach 24 St.
1 : 200 000	tot nach $^1/_2$ St.	„ „ „ „
1 : 400 000	„ „ $1^1/_2$ „	„ „ „ „
1 : 800 000	„ „ $2^1/_4$ „	„ „ „ „
1 : 1 600 000	„ „ 2 „	„ „ „ „
1 : 2 000 000	die Hälfte tot nach 7 St.	„ „ „ „
1 : 3 000 000	alles lebend nach 24 St.	„ „ „ „

10. Tetrachlortetrajodfluoresceïn.

Chlor im Phtalsäurerest, Jod in den Resorcinresten substituiert.

Farbe der Lösung: bläulichrot. Fluorescenz: mit Linse in Sonnenlicht goldgrün. Absorption in Lösung 1:100000: von Mitte gelb (11,3) bis Anfang grün (12,8).

Trüber Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 20 000	tot sofort nach dem Ansetzen	tot nach $^1/_2$ St.
1 : 30 000	„ „ „ „ „	„ „ 16 „
1 : 40 000	„ „ „ „ „	die Hälfte tot nach 24 St.
1 : 60 000	„ „ „ „ „	alles lebend nach 48 St.
1 : 200 000	tot nach $^1/_4$ St.	„ „ „ „
1 : 400 000	„ „ $^1/_2$ „	„ „ „ „
1 : 800 000	„ „ 1 „	„ „ „ „
1 : 1 600 000	„ „ 2 „	„ „ „ „
1 : 2 000 000	„ „ 3 „	„ „ „ „
1 : 3 200 000	„ „ 4 „	„ „ „ „
1 : 4 000 000	„ „ $4^1/_2$ „	„ „ „ „
1 : 6 000 000	„ „ 5 „	„ „ „ „
1 : 8 000 000	„ „ 15 „	„ „ „ „
1 : 10 000 000	lebend „ 24 „	„ „ „ „

Die Fluoresceïnsubstitutionsprodukte besitzen alle starke Photodynamie, eine Zusammenstellung der Intensität derselben ist im 3. Abschnitt enthalten. Bei den rot gefärbten Stoffen sieht man, daß der Farbstoff etwas in die lebenden Paramäcien eindringt, indem sich dieselben rosa färben. Im Momente des Absterbens nimmt das Eindringen des Farbstoffes sehr rasch zu.

11. Tetrabromfluoresceïnäthylester.

Farbe der Lösung: gelbrötlich. Absorption in Lösung von 1:100000: 12,6—14,5. Fluorescenz: grün.

Trüber Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 26 000	tot nach 20 Min.	tot nach 40 Min.
1 : 100 000	„ „ 30 „	die Hälfte tot nach 24 St.
1 : 200 000	„ „ 35 „	alles lebend nach 24 u. 48 St.
1 : 400 000	„ „ $2^1/_2$ St.	„ „ „ „
1 : 600 000	„ „ 5 St.	„ „ „ „

12. Dichlortetrabromfluoresceïnäthylester.

Farbe der Lösung: rosa. Absorption in Lösung von 1 : 100 000: von 12,8—14,8. Fluorescenz: goldgelb.

Trüber Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 26 000	tot nach 4 Min.	tot nach 10 Min.
1 : 100 000	„ „ 10 „	„ „ 45 „
1 : 200 000	„ „ $^1/_2$ St.	„ „ 2 St.
1 : 400 000	„ „ $^3/_4$ „	alles lebend nach 48 St.
1 : 1 000 000	„ „ $1^1/_4$ „	„ „ „ „
1 : 1 500 000	„ „ $4^1/_2$ „	„ „ „ „

Die Fluoresceïnester haben starke Lichtwirkung.

13. Tetraäthyl-Rhodamin.

Die beiden Hydroxyle der Resorcinreste sind durch die Gruppe $N(C_2H_5)_2$ ersetzt; basischer Farbstoff, als Chlorid untersucht.

Farbe der Lösung: rotgelb. Absorption in Verdünnung von 1 : 50 000: im Anfang von grün (12,1 bis 14,2). Fluorescenz: gelb.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 2000	tot nach 8 Min.	tot in 10 Min.
1 : 4000	„ „ $^1/_4$ St.	„ „ 3 St.
1 : 5000	„ „ $1^1/_2$ St.	lebend nach 24 St.
1 : 10 000	lebend nach 24 St.	„ „ „

14. Tetraäthyl-Rhodaminäthylester.

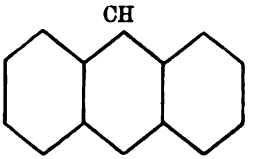
Basischer Farbstoff, als Chlorid untersucht.

Heller Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 2000	tot sofort	ebenso
1 : 5000	„ „	tot nach 1 St.
1 : 10 000	tot nach 10 Min.	„ „ $1^1/_2$ St.
1 : 20 000	„ „ 25 „	„ „ 2 „
1 : 30 000	—	„ „ 4 „
1 : 60 000	—	lebend nach 24 St.
1 : 70 000	tot nach 2 Std.	„ „ „
1 : 100 000	lebend nach 6 St.	„ „ „
1 : 150 000	„ „ 24 „	„ „ „

Die Rhodamine haben mäßige photodynamische Wirkung.

Gruppe des Anthracen.



Anthracen.

Die fluorophore Funktion wird dem zwischen den zwei Benzolkernen gelagerten Ringe zugeschrieben.

Die zur Untersuchung gelangten Anthracenderivate sind zwar selbst keine Farbstoffe, sondern nur Stammsubstanzen von solchen, sollen aber wegen der nahen chemischen Beziehung zur Fluoresceïngruppe hier angereiht werden.

15. Anthracen-α-monosulfosaures Kali.[1])

Schön kristallisiertes, in Wasser sehr schwer lösliches Salz. Fluorescenz lebhaft blauviolett.

Trüber Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 10 000	tot nach 5 St.	lebend nach 48 St.
1 : 20 000	„ „ 9 „	„
1 : 40 000	„ „ 30 „	„

16. α-Anthracendisulfosaures Natron.

Gelbliche Lösung; fluoresciert schwach blauviolett.

Trüber Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 2000	tot nach 2 St.	lebend nach 48 St.
1 : 4000	„ „ 3 „	„
1 : 8000	„ „ 7 „	„
1 : 16 000	die Hälfte „ „ 6 „	„
	alle „ „ 48 „	
1 : 32 000	alle lebend „ 48 „	„

17. β-Anthracendisulfosaures Natron.

Gelbliche Lösung; fluoresciert stärker als vorige.

Heller Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 2000	die Hälfte tot nach 4 St.	lebend nach 48 St.
	alle „ „ 7 „	
1 : 8000	die Hälfte „ „ 7 „	„
	alle „ „ 48 „	
1 : 16 000	alle lebend „ 48 „	„

1) Robert E. Schmidt, Ber. d. D. chem. Gesellsch. 37 S. 66.

Entsprechend der stärkeren Fluorescenzhelligkeit ist die Lichtwirkung schwächer.

18. Dichloranthracendisulfosaures Natron.

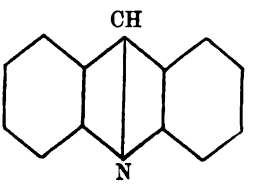
Die gelbliche Lösung fluoresciert bei Verdünnung lebhaft violett.

Heller Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1:75	sofort tot	alle lebend nach 48 St.
1:200	tot nach 10 Min.	„
1:1000	„ „ 15 „	„
1:5000	„ „ 25 „	„
1:20 000	„ „ 45 „	„
1:40 000	„ „ 1 St.	„
1:100 000	„ „ 1½ „	„
1:200 000	„ „ 12 „	„
1:400 000	„ „ 16 „	„
1:1 000 000	„ „ 26 „	„
1:2 000 000	die Hälfte tot nach 26 St.	„

Die photodynamische Wirkung dieser Substanz ist eine sehr große.

Gruppe des Acridins.



Acridin ist ein Anthracen, in dessen mittlerem Kohlenstoffringe eine CH-Gruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt ist. Dieser mittlere Ring ist ohne Zweifel auch der Fluorophor.

19. Salzsaures Acridin.

Die gelbe Lösung fluoresciert blau.

Acridin und sein Derivat Methylphosphin wurden bereits von O. Raab untersucht. Es folgen hier noch einige Werte zum Vergleiche der am selben Tage angestellten Versuche mit den folgenden beiden Derivaten; sie sind unter Eisenoxydulvorlage angestellt.

Heller Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1:2 000 000	tot nach 3 St.	lebend nach 48 St., noch in Konzentration von 1:30 000
1:5 000 000	„ „ 4 „	—
1:10 000 000	„ „ 9 „	—

20. Salzsaures Chrysanilin.

Aus dem Phosphin des Handels 3 mal umkristallisiert.
Die gelben Lösungen fluorescieren grün.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 2 000 000	tot nach 5 St.	lebend nach 48 St., noch in Konzentration v. 1 : 750 000
1 : 5 000 000	„ „ 9 „	—
1 : 10 000 000	1/4 „ „ 9 „	—
1 : 20 000 000	alle lebend „ 9 „	—
	die Hälfte tot „ 36 „	

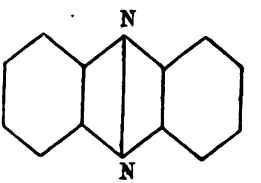
21. Salzsaures Benzoflavin.

Dem vorigen isomer.
Die gelbe Lösung fluoresciert grün, stärker als vorige.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 1 000 000	tot nach 1 St.	lebend nach 48 St., noch in Konzentration v. 1 : 150 000
1 : 2 500 000	„ „ 2 „	—
1 : 5 000 000	„ „ 4 „	—
1 : 10 000 000	„ „ 9 „	—

Die Lichtwirkung aller Acridinderivate ist eine außerordentlich hohe.

Gruppe des Phenazins (Azine).



Phenazin.

Von dieser Base leiten sich mehrere wichtige schön fluorescierende Farbstofffamilien ab.

22. Phenazinchlorid.

Das in Wasser mit schwach grünlichgelber Farbe schwer lösliche Salz zeigt mit Linse in Sonnelicht sehr schwache grünblaue Fluorescenz.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 100 000	tot nach 3/4 St.	Die Hälfte tot nach 1/2 St.; alle nach 24 St.
1 : 200 000	„ „ 1 „	Die Hälfte tot nach 24 St.; ebenso nach 48 St.
1 : 400 000	„ „ 2 „	Alle lebend nach 48 St.
1 : 800 000	„ „ 5 „	„
1 : 1 600 000	„ „ 7 „	„
1 : 2 400 000	„ „ 8 „	„

23. Diamidophenazinchlorid.

Die mäßig gelbrote Lösung fluoresciert mit Linse im Sonnenlicht sehr deutlich feurig rot. Absorption: schmaler Streifen im Rot.
Sehr heller Tag. Eisenoxydulvorlage.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 40 000	tot nach $^1/_2$ St.	bereits in Konz. von 1 : 2000 lebend nach 24 St.
1 : 120 000	„ „ 1 „	
1 : 200 000	„ „ 2 „	
1 : 400 000	„ „ 3 „	

24. Dimethyldiamidotoluphenazinchlorid (Toluylenrot, Neutralrot).

Die sehr lichtempfindliche karmoisinrote Lösung zeigt mit Linse im Sonnenlicht schwach orangegelbe Fluorescenz. Absorption in Lösung von 1 : 20 000: von Ende gelb (12,5) bis ins Ultraviolette.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 20 000	tot nach wenigen Min.	tot nach 1 St.
1 : 40 000	„	„ „ 9 „
1 : 90 000	„	lebend nach 24 St.
1 : 200 000	tot nach $^1/_2$ St.	„
1 : 400 000	„ „ 2 „	„
1 : 800 000	„ „ 3 „	„
1 : 1 200 000	„ „ 36 „	
1 : 1 600 000	lebend nach 36 „	

25. Phenosafraninchlorid.

Die rote Lösung zeigt mit Linse im Sonnenlicht deutlich grünlichgoldgelbe Fluorescenz. Absorption in Lösung von 1 : 100 000: von Ende gelb (12) bis zum Violetten.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 5000	—	tot nach 3 St.
1 : 10 000	—	„ „ 9 „
1 : 15 000	—	lebend „ 24 „
1 : 200 000	tot nach 3 St.	„
1 : 400 000	„ „ 9 „	„
1 : 800 000	lebend n. 9 St.; tot n. 36 St.	„
1 : 1 000 000	lebend nach 36 St.	„

26. Tolusafranin (Safranin T des Handels) (Merck).

Die rote Lösung des Chlorids zeigt mit Linse im Sonnenlicht gelbrote Fluorescenz. Absorption: schwacher Doppelstreif bei 12,8 und 14,5 (Formánek).

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 10 000	—	tot nach 9 St.
1 : 40 000	—	lebend nach 48 St.
1 : 200 000	tot nach 3 St.	„
1 : 400 000	„ „ 9 „	„
1 : 800 000	lebend n. 9 St.; tot n. 36 St.	„
1 : 1 000 000	lebend nach 36 St.	„

27. Rosindulinchlorid.

Die rote Lösung zeigt direkt wahrnehmbare gelbe Fluorescenz. Absorption in Lösung von 1 : 25 000: von Anfang grün (12,0) bis ins Violette.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 40 000	tot nach 5 Min.	ebenso
1 : 100 000	„ „ 10 „	„
1 : 200 000	„ „ $^1/_2$ St.	„
1 : 400 000	„ „ 1 „	träge sich bewegend n. 3 St. tot nach 5 St.
1 : 800 000	„ „ 6 „	„ „ 24 „
1 : 1 600 000	die Hälfte tot n. 7 St.; alle nach 18 St.	lebend nach 24 St.
1 : 2 400 000	die Hälfte tot n. 8 St.;	„

Die träge sich bewegenden Tiere sind deutlich rosa gefärbt.

28. Phenylrosindulintrisulfosaures Natron (Azokarmin).

Die rosa Lösung zeigt mit Linse im Sonnenlicht sehr schwachen, grünlichgelben Kegel. Absorption in Lösung von 1 : 25 000: von Anfang grün (12,0) bis ins Violette.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 2000	—	lebend nach 24 St.
1 : 20 000	tot nach 5 St.	„
1 : 40 000	lebend nach 48 St.	„

Färbung der Tiere nicht deutlich zu bemerken.

29. Magdalarot (L. Durand, Huguenin & Co.).

Die roten Lösungen des in Wasser schwer löslichen Chlorids haben gelbrote Fluorescenz. Absorption in Lösung von 1 : 25 000: von E an bis Ende von Grün (16,0).

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 50 000	tot nach $^1/_2$ St.	tot nach 4 St.
1 : 100 000	„ „ $1^1/_2$ „	$^1/_5$ tot nach 24 St.
1 : 150 000	$^3/_4$ „ „ 8 „	lebend nach 24 St.
1 : 200 000	lebend „ 48 „	ebenso

Die lebenden Tiere sind rosa gefärbt.

30. Salzsaures Naphtylrot.
(Magdalagruppe.)

Die rosa gefärbte Lösung zeigt direkt gelbe Fluorescenz. Absorption in Lösung von 1 : 25 000: im Grün (12,8—15,8).

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 40 000	tot nach $^1/_4$ St.	tot nach $^1/_2$ St.
1 : 100 000	„ „ $^1/_2$ „	„
1 : 200 000	„ „ 2 „	die Hälfte tot nach 9 St., alle nach 48 St.
1 : 400 000	„ „ 4 „	lebend nach 48 St.
1 : 800 000	lebend nach 48 „	„

Die lebenden Tiere sind rosa gefärbt.

31. Aposafranin.

Die rote Lösung des Chlorids zeigt mit Linse im Sonnenlicht schwache, aber deutliche rosarote Fluorescenz. Absorption in Lösung 1 : 10 000: von D — ins Violette.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 20 000	tot nach 2 St.	ebenso
1 : 30 000	„ „ 3 „	$^3/_4$ tot nach 9 St.
1 : 60 000	„ „ 9 „	„ „ 16 „
1 : 80 000	$^1/_4$ „ „ 9 „	alle lebend „ 24 „
	ebenso „ 24 „	
1 : 100 000	alle lebend „ 48 „	„

32. Fluorindindisulfosaures Natron.

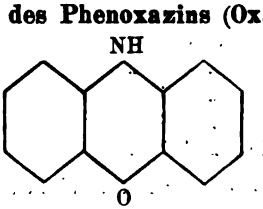
Die neutrale violette Lösung hat sehr starke braunrote Fluorescenz. Absorption in Lösung von 1 : 25 000: 4 Streifen, 1. Von Anfang Rot — Mitte Rot (8,5), 2. von D bis Mitte von Gelb (11,1), 3. im Anfang von Grün (12,1—13,2), 4. sehr schwach im Ende von Grün (14,6 bis 15,8).

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 200	alle lebend nach 48 St.	ebenso

Die Tiere zeigen keine Färbung.

Von den sonst durchgehends starke Lichtwirkung besitzenden Phenazinen macht dieser letzte eine auffallende Ausnahme, indem er wenigstens im zerstreuten Tageslichte keine deutliche Photodynamie aufweist.

Gruppe des Phenoxazins (Oxazine).



Phenoxazin.

Die Stammsubstanz selbst wurde, weil in Wasser zu schwer löslich, nicht untersucht, hingegen mehrere als Farbstoffe sehr bekannte saure und basische Derivate.

33. Nilblau A.

Die blaue Lösung des Chlorids zeigt mit Linse im Sonnenlicht einen schwachen rubinroten Kegel. Absorption: Hauptstreif 8,2, Nebenstreif 9,9 [Formánek].

Eisenoxydulvorlage, sehr heller Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 200 000	tot nach $^1/_2$ St.	tot nach 1 St.
1 : 600 000	„ „ 1 „	„ „ 3 „
1 : 2 000 000	„ „ 2 „	„ „ 24 „
1 : 4 000 000	„ „ 3 „	lebend „ 24 „
1 : 8 000 000	„ „ 4 „	

34. Resorufin.

Dasselbe löst sich in Alkali mit rosaroter Farbe und direkt wahrnehmbarer starker feurigroter Fluorescenz. Absorption in Lösung von 1 : 100 000 von D—b, Hauptstreifen bei D.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 2000	—	lebend nach 24 St.
1 : 200 000	tot nach 4 St.	„
1 : 800 000	„ „ 5 „	„
1 : 1 000 000	$^3/_4$ „ „ 5 „	„
	die übrigen lebend n. 24 St.	
1 : 1 400 000	ebenso	„
1 : 1 800 000	alle lebend nach 48 St.	„

Färbung der Tiere nicht wahrzunehmen.

35. Fluorescierendes Blau.

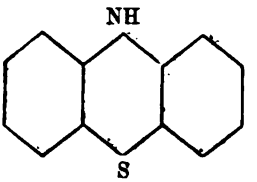
Ammoniaksalz des Tetrabromresorufins.

Braunrote Paste, welche in Wasser mit rotvioletter Farbe und grüner Fluorescenz löslich ist. Absorption: 2 Streifen, 1. im Ende von Rot bei 9,2—9,9, 2. nach D von 10,2—10,7.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 200	—	tot nach 4 St.
1 : 2000	tot nach 1 St.	alle lebend nach 48 St.
1 : 20 000	„ „ 4 „	„
1 : 30 000	„ „ 6 „	„
1 : 40 000	$^9/_{10}$ „ „ 8 „	„
	alle „ 36 „	

Die Phenoxazine haben starke, teilweise sehr starke Lichtwirkung.

Gruppe des Thiodiphenylamins (Thiazine).



Thiodiphenylamin.

36. Methylenblau.

Dieses in Wasser mit blauer Farbe lösliche Chlorid zeigt mit Linse im Sonnenlicht rote Fluorescenz. Absorption in Lösung 1 : 20000: das ganze Rot und den Anfang von Gelb — 11,0 auslöschend. In stärkerer Verdünnung 2 Streifen: 1. bei 7,5, 2. bei 9,3.

Eisenoxydulvorlage, sehr heller Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 60000	tot nach 1 St.	tot nach $1^1/_2$ St.
1 : 180000	„ „ 2 „	„ „ 15 „
1 : 350000	„ „ $2^1/_2$ „	„ „ 24 „
1 : 800000	„ „ 5 „	lebend „ 24 „
1 : 1600000	„ „ 8 „	„

37. Thionol.

Die violette Lösung in Alkalien zeigt mit Linse in Sonnenlicht feurig braunrote Fluorescenz. Absorption in Verdünnung 1 : 100000: Hauptstreifen bei D (9,2—10,2) und schwächerer Streifen von 10,7 bis 11,9.

Eisenoxydulvorlage, sehr heller Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 200000	tot nach $^1/_2$ St.	tot nach 24 St.
1 : 600000	„ „ 2 „	„
1 : 1200000	„ „ $2^1/_2$ „	lebend nach 24 St.
1 : 3000000	„ „ 3 „	„
1 : 4000000	„ „ 4 „	„

38. Dehydrothiotoluidinsulfosaures Natron.

Ist Stammsubstanz der Farbstoffe Thioflavin (grüne Fluorescenz) und Primulin (blaue Fluorescenz); ihre gelbliche Lösung fluoresciert schön blau. Dehydrothiotoluidin erzeugt nach Mitteilung des Herrn Prof. G. Schultz bei vielen Personen (Laboranten) Hautausschläge.

Mittelheller Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 20 000	tot nach $1^1/_2$ St.	alles lebend nach 24 St.
1 : 40 000	„ „ $2^1/_2$ „	„
1 : 100 000	„ „ 4 „	„
1 : 150 000	„ „ 7 „	„
1 : 200 000	die Hälfte tot nach 9 St.	„

Die Derivate des Thiodiphenylamins haben größtenteils starke Lichtwirkung.

Chinolinfarbstoffe (Kondensierte Chinoline).

39. Chinolinrot.

Chemisch reines Präparat. Die rote Lösung zeigt starke feurigrote Fluorescenz und ist lichtempfindlich. Absorption: Hauptstreif 12,7, Nebenstreif 15,0 [Formánek].

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 200 000	tot nach 4 St.	sehr lebhaft nach 4 St.,
		$^1/_{10}$ tot „ 22 „
		$^1/_8$ „ „ 48 „
1 : 300 000	„ „ 8 „	alle lebend „ 24 „
1 : 400 000	$^1/_{10}$ „ „ 24 „	„

40. Chinolinblau (Cyanin). Absorption bei 8,55 [Formánek].

1. Präparat von Trockenplattenfabrik vorm. O. Perutz.

Trüber Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 24 000	sofort tot	ebenso
1 : 60 000	tot nach 10 Min.	„
1 : 100 000	blaugefärbt, aber noch lebhaft n. $^1/_2$ St., tot n. 1 St.	„
1 : 150 000	tot nach $2^1/_2$ St.	„
1 : 200 000	alle lebend nach 24 St.	„

2. Präparat von E. Merck (als purissimum bezeichnet).

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 100 000	tot nach $^1/_2$ St.	tot nach $^1/_2$ St.
1 : 150 000	„ „ $1^1/_2$ „	„ „ „
1 : 200 000	„ „ „	„ „ 2 „
1 : 250 000	„ „ 2 „	„ „ 6 „
1 : 300 000	„ „ 4 „	„ „ 5 „
1 : 400 000	die Hälfte tot nach 30 St., alle nach 36 St.	die Hälfte tot nach 24 St., alle nach 42 St.
1 : 500 000	lebend nach 48 St.	lebend nach 48 St.

Dieser Körper zeigt in einer verdünnten gerade noch blau erscheinenden Lösung im Bogenlicht oder Sonnenlicht untersucht eine schwache, kupferrote Fluorescenz, die nur zum Teile auf diffuser Reflexion an feinsten ungelöst gebliebenen Teilchen beruht. Außerdem zeigt er im Eisenfunkenlicht eine Fluorescenz im brechbaren Teile von 440—350 $\mu\mu$ (nach H. Lehmann). Die Lösungen sind sehr lichtempfindlich und zwar bleichen sie um so rascher ab, je verdünnter sie sind, gleichzeitig geht die Fluorescenz zurück. Durch dieses optische Verhalten sind die Paramäcienversuche erklärbar. Die Lösungen mittlerer Verdünnung haben eine merkbare, wenn auch nicht große photodynamische Wirkung, weil sie fluorescieren und infolge der langsameren Zersetzung diese Eigenschaft bis zum Tode der Paramäcien bewahren. Die sehr verdünnten Lösungen, die sich rascher zersetzen, zeigen keine photodynamische Wirkung, weil ihre Fluorescenz zu früh erlischt.

II. Substanzen mit Absorption im violett resp. ultraviolett.

Naphthalingruppe.

Sämtliche Körper wurden als Natronsalze untersucht.

41. α-Naphtoltrisulfosäure. 1. 3. 6. 8.

Fluorescenz: schwach grünlichgelb.

Mäßig heller Sommertag (Eisenoxydulvorlage).

Konzentration	Hell	Dunkel
1:100	fast sofort tot; Zerfall nach 5 Min.	ebenso; Zerfall n. 20 Min.
1:400	tot nach 4 St.	lebend nach 36 St.
1:1000	„ „ 7 „	„

Zusatz von 0,2 % Natriumkarbonat erhöht die Fluorescenz; die Photodynamie hingegen nicht merklich.

42. β-Naphtoltrisulfosäure. 2. 3. 6. 8.

Fluorescenz: grünlichgelb.

Mäßig heller Sommertag (Eisenoxydulvorlage).

Konzentration	Hell	Dunkel
1:100	tot nach 6 St.	ebenso
1:200	„ „ 7 „	lebend nach 36 St.
1:500	lebend „ 36 „	„

Nach Zusatz von 0,2 % Soda, welcher die Fluorescenz erhöht:

1:200	alles tot nach 6 St.	die Hälfte tot nach 6 St.
1:500	„ „ „ 24 „	alle lebend nach 24 St.

43. 2. 5. Amidonaphtol-7-monosulfosäure.

Fluorescenz: violett.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 200	tot nach 4 St.	—
1 : 400	„ „ 7 „	—
1 : 1000	¾ „ „ 8 „	—
	alle „ „ 24 „	

In den abgestorbenen Paramäcien sind die Kerne intensiv gefärbt.

44. α-Naphtylamindisulfosäure. S.

Fluorescenz: gesättigt grün.

Wolkenloser Sommertag (Eisenoxydulvorlage).

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 200	tot nach 4 St.	lebend nach 48 St.
1 : 400	„ „ 8 „	—
1 : 1000	„ „ 36 „	—
1 : 2000	lebend „ 48 „	—

45. β-Naphtilamindisulfosäure C.

Fluorescenz: schön blau.

Trüber Tag (Winter).

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 200	tot nach 5 Min.	ebenso
1 : 500	„ „ 10 „	„
1 : 1000	die Hälfte tot nach 24 St.	alle lebend nach 24 St.

Die bedeutend größere Giftigkeit der β-Säure ist bemerkenswert.

46. Naphtionsäure.

Fluorescenz: schön blau.

Heller Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 200	tot nach 3 St.	alles lebend nach 48 St.
1 : 400	„ „ 4 „	„
1 : 800	„ „ 5 „	„
1 : 1000	„ „ 6 „	„
1 : 1500	„ „ 7 „	„
1 : 2000	„ „ 8 „	„

47. Naphtsultan 2. 4. disulfosäure.

Fluorescenz: grün.

Heller Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 100	tot nach 12 St.	lebend nach 48 St.
1 : 1000	„ „ 36 „	„

Die photodynamische Wirkung der Naphtalinderivate ist schwach, einige lassen, wenigstens im zerstreuten Tageslicht von mäßiger Helligkeit gar keine Wirkung erkennen.

48. Tetraamidostilbenchlorür.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 5000	sofort tot	ebenso
1 : 10 000	tot nach 1 St.	„
1 : 20 000	„ „ 4 „	„
1 : 40 000	„ „ 6 „	„
1 : 80 000	die Hälfte tot nach 9 St.	„
1 : 120 000	alle lebend nach 24 St.	„

Die Substanz, die ich Herrn Dr. Escales verdanke, fluoresciert lebhaft violettblau und ist erheblich giftig. Es ist daher wohl anzunehmen, daß sie in die Paramäcien eindringt. Dennoch zeigt sie keine Photodynamie. Die Ursache ist zum guten Teile die Zersetzung der Lösung im Lichte zu braunen, viel weniger giftigen und nicht mehr fluorescierenden Stoffen. Dieselbe vollzieht sich um so rascher, je verdünnter die Lösung. Eine 5 Tage dem Tageslichte exponiert gewesene Lösung 1 : 30000 zeigte sich bereits nicht mehr giftig. Infolge dieser raschen Zersetzung resp. Entgiftung der Lösungen mittlerer und schwacher Konzentration im Lichte kann die allenfalls vorhandene photodynamische Wirkung völlig kompensiert worden sein.

49. γ-Phenylchinaldin-Chlorid.

Schön blau fluorescierender Körper.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 10 000	tot nach 1 St.	ebenso
1 : 30 000	—	lebend nach 48 St.
1 : 100 000	tot nach 4 St.	—
1 : 500 000	„ „ 6 „	—
1 : 1 000 000	„ „ 9 „	—
1 : 2 500 000	die Hälfte tot nach 9 St.	—
1 : 5 000 000	$^1/_4$ tot nach 9 St.	—

Die Substanz hat sehr starke Lichtwirkung. Sie wurde von O. Raab (a. a. O.) nicht erkannt, weil er nur stark konzentrierte, noch zu giftige Lösungen untersuchte.

50. Chininsulfat.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 60 000	tot nach 1 St.	ebenso
1 : 80 000	„ „ 3 „	18 Tiere tot nach 3 St., 2 lebend, aber nur mehr rollend
1 : 100 000	18 Tiere tot, 3 lebend nach 8 St.	alle lebend nach 8 St.

	Chininsulfat + 0,5 Proz. Natriumchlorid.	
1 : 80 000	alles tot nach 3 St.	$^3/_4$ tot nach 3 St.
1 : 100 000	4 tot, 6 lebend nach 8 St.	alle lebend nach 8 St.

51 a. Chininbisulfat.	51 b. Chininbisulfat + 0,5 % Natriumacetat.

Beide Versuche im Hellen, zum Vergleich der Wirkungsänderung durch den Salzzusatz.

1 : 60 000	tot nach $1^1/_4$ St.	$^3/_5$ tot nach $1^1/_4$ St.
1 : 80 000	„ „ 3 „	$^3/_4$ „ „ 3 „
1 : 100 000	$^2/_5$ tot und bereits stark zerfallen nach 8 St.	$^3/_5$ tot aber bedeutend weniger zerfallen nach 8 St.

Die photodynamische Wirkung der Chininsalze ist sehr schwach; durch Zusatz von Kochsalz oder essigsaurem Natron, wodurch die Fluorescenz zurückgeht, wird sie noch weiter vermindert.

Bei den Chininbisulfatversuchen in Verdünnung von 1 : 100 000 ohne Acetatzusatz waren die nach 8 Stunden noch übrigen lebenden Paramäcien unverkennbar weniger geschädigt, als in den Proben mit Acetat, dafür aber waren in diesen die toten weniger zerfallen. Dies erklärt sich wohl daraus, daß die toten, stark zerfallenen Individuen das Chinin ganz absorbiert hatten, so daß die noch lebenden geschützt blieben. Dafür spricht auch die Beobachtung, daß die Chininwirkung bei dem Rest der lebenden auch in den nächsten 12 Stunden keine Fortschritte mehr machte.

52. Hydrastininchlorid.

Fluorescenz: blau.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 8000	—	tot nach 24 St.
1 : 16 000	—	lebend nach 24 St.
1 : 200 000	tot nach 6 St.	„
1 : 400 000	die Hälfte tot nach 5 St.	„
1 : 600 000	$^1/_3$ tot nach 24 St.	„
1 : 800 000	alle tot nach 36 St.	„
1 : 1 000 000	alle lebend nach 48 St.	„

Die Substanz hat starke Lichtwirkung.

53. Harmalinchlorid.

Fluorescenz: indigoblau. Die Zahlen sind der II. Mitteilung von O. Raab entnommen.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 20 000	tot nach 20 Min.	ebenso
1 : 40 000	„ „ 35 „	tot nach 48 Min.
1 : 60 000	„ „ 1 St.	tot nach mehreren Stunden

Die photodynamische Wirkung ist gut ausgebildet.

54. Aesculin.

Fluorescenz: bläulich. Wolkenloser Sommertag. Eisenoxydulvorlage.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 500	$^1/_5$ + nach 48 St.	lebend nach 48 St.
1 : 750	$^1/_2$ + nach 48 „	„
1 : 1000	lebend nach 48 St.	„

Die Substanz zeigt eine Spur von Lichtwirkung.

B. Versuche an anderen Protozoen.

Dieselben hatten den Zweck sich darüber zu orientieren, ob auch anderen Klassen zugehörige Protozoen auf photodynamische Substanzen reagieren, wie das zu der Klasse der Ciliaten gehörende Paramaecium caudatum. Versuchsobjekte waren die Rhizopode Amoeba proteus und eine im Mangfallquellwasser von Professor Emmerich aufgefundene züchtbare Flagellate, welche von Doflein als Bodo saltans oder dieser sehr nahe stehende Form bestimmt wurde. Die Untersuchung geschah in analoger Weise wie bei Paramaecium caudatum und ergab, daß auch diese Tiere in analoger Weise durch die photodynamischen Substanzen in ihren Bewegungen sistiert, getötet und zum Zerfall gebracht werden, weit früher im Hellen als im Dunkeln.

Bei Amoeba proteus sieht man alsbald, wie die Pseudopodien Stück für Stück langsam eingezogen und neue Fortsätze nicht mehr ausgesandt werden. Im nunmehr kugeligen Gebilde ist zunächst noch Körnchenströmung wahrzunehmen, später hört auch diese auf. Die schon vorher bemerkbare Tingierung durch den einwirkenden Farbstoff wird nun sehr deutlich und schließlich sieht man das Tier zu Detritus zerfallen. Wenn die photodynamische Substanz in sehr großer Verdünnung zugebracht war, sind die Tierchen am Schlusse der ersten Exposition wohl zu fortsatzlosen Kugeln zusammengezogen (in einzelnen Fällen vielleicht auch encystiert), am nächsten Morgen aber findet man sie wieder Pseudopodien ausstreckend und bewirkt dann erst die zweite Exposition ihren Tod und Zerfall.

Bei Bodo saltans bemerkt man wie die eigentümlichen sprungweisen Bewegungen sich alsbald mässigen, dann vollkommen aufhören und das kleine Gebilde schließlich durch Auflösung völlig aus dem Gesichtsfelde verschwindet.

Amoeba proteus.

Heller Tag.

Substanz	Konzentration	Hell	Dunkel
Eosin	1 : 2000	bewegungslos n. 2 St., zerfallend n. 4½ St.	tot nach 22 St.
„	1 : 20,000	bewegungslos n. 3 St., zerfallend n. 24 St.	lebend nach 48 St.
Tolusafranin	1 : 50,000	bewegungslos n. 1 St., zerfallend n. 24 St.	zur Kugel zusammengezogen, jedoch noch Körnchenströmung und einzelne Pseudopodien zeigend nach 24 St.
„	1 : 80,000	bewegungslos n. 1½ St., zerfallend n. 24 Std.	lebh. Pseudopodienbewegung nach 24 St.
„	1 : 200,000	bewegungslos n. 2 St., zerfallend n. 24 St.	do.
Chinolinrot	1 : 20,000	bewegungslos n. 2 St., auch nach 48 St. war keine Pseudopodien mehr zu beobachten	Pseudopodienbewegung nach 12 St., tot nach 24 St.
„	1 : 40,000	bewegungslos n. 3 St., auch nach 48 St. war keine Pseudopodien mehr zu beobachten	lebh. Pseudopodienbewegung nach 24 Std.
Dichloranthracendisulfosaures Natron	1 : 5000	bewegungslos n. 1 St., auch nach 48 St. war keine Pseudopodien mehr zu beobachten	gute Pseudopodienbewegung nach 12 St.; kugelig mit einzelnen Fortsätzen nach 24 St.
Chininsulfat	1 : 10,000	noch Pseudopodien n. 24 St.	lebh. Pseudopodienbewegung nach 24 St.
	1 : 1000	10 Stück kugelig, ohne Fortsätze, zwei mit Pseudopodienbewegung nach 24 St.	alle mit Pseudopodienbewegung nach 24 St.

Bodo saltans.

Trüber Tag.

Eosin	1 : 1000	tot nach ½ St.	alle lebend nach 24 St.
„	1 : 5000	„ „ 1 „	„
„	1 : 10.000	„ „ 1 „	„
„	1 : 20,000	„ „ 4 „	„
„	1 : 40,000	„ „ 7 „	„
Phenosafranin	1 : 50,000	tot nach 1 St.	viele lebend nach 6 St.; einzeln nach 24 St.
„	1 : 200,000	„ „ 4 „	alle lebend nach 24 St.
„	1 : 400,000	„ „ 4 „	„
„	1 : 600,000	„ „ 6 „	„
Dichloranthracendisulfosaures Natron	1 : 4000	tot nach 1 St.	alle lebhaft nach 24 St.
	1 : 40,000	„ „ 1 „	„
„	1 : 100,000	„ „ 3 „	„
„	1 : 200,000	„ „ 9 „	„

II. Abschnitt. Wirkung auf Enzyme, insbesondere auf Invertin.

Die in neuerer Zeit wieder in den Vordergrund tretende Auffassung, daß die Lebenserscheinungen in der Zelle wenigstens zum Teil eine Funktion enzymartig wirkender Stoffe sind, gaben die Veranlassung, das Verhalten der „lichtwirkenden Stoffe" zu Enzymen in den Kreis der Untersuchung zu ziehen. Es ergab sich in der Tat, daß viele photodynamische Stoffe auf Diastase, Invertin, Papayin und Trypsin eine ähnliche Wirkung ausüben, wie auf Infusorien.[1]) Wir haben in der Folge zunächst das Invertin einer umfassenden Untersuchung unterzogen und alle bei Paramäcien untersuchten Stoffe auch an ihm geprüft. Ausschlaggebend für diese Wahl war in erster Linie die bequeme Bestimmungsmethode. Das Invertin hat bekanntlich die Eigenschaft den die Polarisationsebene rechtsdrehenden Rohrzucker in die rechtsdrehende d-Glukose und die linksdrehende d-Fruktose zu spalten. Da nun die Fruktose stärker nach links dreht, als die Glykose nach rechts, so geht die Rechtsdrehung mit fortschreitender Spaltung des Rohrzuckers fortwährend zurück und schlägt schließlich auf die linke Seite über. Eine Rohrzuckerlösung von 5 % in einem Dezimeterrohr z. B. gibt eine Drehung von $+ 3^{0}\ 18'$; nach vollständiger Invertierung, welche indes auch bei sehr lange fortgesetzten Versuchen bekanntlich nie ganz erreicht wird, eine solche von $- 0^{0}\ 52'$. Der Verlauf des Fermentationsprozesses kann daher sehr bequem und scharf durch das Saccharimeter nach Aufkochung und Entfärbung der Lösung durch eben ausreichenden Zusatz von Tierkohle verfolgt werden.[2]) Das Invertin war von E. Merck bezogen, seine Lösung oder genau bezeichnet, seine durch anhaltendes Schütteln erhaltene feine Aufschwemmung von 0,05—0,1 auf 100

1) Vorläufige Mitteilungen über die 3 erstgenannten Enzyme sind enthalten in den Dissertationen von Stark, Tillmetz und Rehm, München 1903.

2) Hierzu diente ein Halbschattenapparat nach Laurent von Schmidt und Haensch. Der Umrechnung der abgelesenen Drehung in g resp. % des gebildeten Invertzuckers wurden die Bestimmungen von Lippmann zugrunde gelegt. Hiernach ist α_D des Invertzuckers bei $20^{0} = - 21{,}4$ oder 1 g Invertzucker in 100 ccm Wasser gelöst, gibt in einem Dezimeterrohr eine Drehung von $- 0{,}214$. Da ferner α_D der Saccharose $= + 66{,}5$ oder 1 g Saccharose in 100 ccm Wasser gelöst in einem Dezimeterrohr eine Drehung von $+ 0{,}665$ gibt, so wird durch die Entstehung von 1 g Invertzucker aus 1 g Saccharose die Drehung um 0,879 verschoben. Die Differenz zwischen der Drehung vor dem Invertierungsprozesse und der bei den einzelnen Versuchen abgelesenen Drehung durch 0,879 dividiert, muß also den Invertzuckergehalt geben.

Wasser wurde jedesmal frisch bereitet. Sie hält sich bei Zimmertemperatur 3—4 Tage ohne wesentliche Abnahme der Wirksamkeit; meist wurde zur Konservierung Toluol zugesetzt.

Die Versuche kamen nach zwei Anordnungen zur Ausführung. Bei Anordnung I wurde 0,05 Invertin in 10 ccm Wasser aufgeschwemmt, zunächst mit 90 ccm 5 % Rohrzuckerlösung vermischt und in dünner Schichte in zwei Reihen von Flaschen oder Erlenmeyer'schen Kolben gleicher Form und Größe verteilt, von denen die einen durchsichtig, die anderen undurchsichtig resp. entsprechend verdeckt waren. Je ein Paar dieser Gläser bekam einen Zusatz der zu prüfenden Substanz. Im durchsichtigen Glas war deren eventuelle photodynamische Wirkung, im undurchsichtigen die eventuelle chemische Einwirkung (hemmende oder befördernde) auf die Invertierung festzustellen. Zur Eruierung des Lichteinflusses allein war ein Paar solcher Gläser ohne Zusatz mit Saccharose-Invertinlösung gefüllt. Sämtliche Paare von Gläsern wurden an einer hellen Stelle des Laboratoriums unter sonst gleichen Bedingungen (insbesonders Temperatur) dem ringsum einwirkenden, zerstreuten Tageslichte ausgesetzt.[1]) Nach 6 oder 8 Stunden erfolgte die erste Entnahme von Proben zur Bestimmung der Invertierungsgröße. Nach der folgenden Nacht und einer weiteren Exposition im ganzen also nach 22 Stunden, die zweite Entnahme. Bei der zweiten Anordnung wurde zunächst die Invertinlösung von 0,1 % ohne Zuckerzusatz in die zwei Reihen von durchsichtigen und undurchsichtigen Gläsern verteilt und zu jedem Paare ein Zusatz der zu prüfenden Substanz gemacht und beide Reihen dann dem zerstreuten Tageslichte exponiert. Von Zeit zu Zeit wurden Proben entnommen, mit 10 % Rohrzuckerlösung vermischt 15 Stunden im Dunkeln stehen gelassen und die Invertierungsgröße polarimetrisch bestimmt. Die Proben aus den durchsichtigen Gläsern

1) S. Schmidt-Nielsen (Hofmeister's Beiträge zur chem. Physiol. und Pathol. 5, S. 357) findet diese Versuchsanordnung mit dem Fehler behaftet, daß die Gefäße nicht mit planparallelen Wänden verschieden und aus Glas bestanden hätten, infolgedessen ihnen für lichtbiologische Fragen nur geringe Bedeutung beigemessen werden könne. Diese Vorwürfe sind indes völlig unbegründet. Da die Versuche in zerstreutem Tageslichte gemacht wurden, ist sowohl die Form der Gefäße, vorausgesetzt, daß sie in den zusammenhängenden Versuchen die gleiche ist, von keiner wesentlichen Bedeutung, als auch die Verwendung von Glas zulässig, da jener Teil der minderbrechbaren ultravioletten Strahlen, der von der Atmosphäre nicht absorbiert wird, bekanntlich auch dünnwandiges Glas zu durchdringen vermag.

ergaben den Einfluß der in Prüfung stehenden Substanz im Hellen die Proben aus den dunkeln Gläsern den Einfluß im Dunkeln. Ein weiteres Paar von Gläsern nur mit Invertinlösung gefüllt und sonst analog behandelt, diente zur Feststellung des Lichteinflusses allein.

Die nach beiden Methoden erhaltenen Resultate sind in den folgenden Tabellen niedergelegt. Dieselben zeigen folgendes:

1. Auf Invertin photodynamisch wirksam erwiesen sich folgende Gruppen von Substanzen: Die Fluoresceine (mit Ausnahme des Fluoresceins selbst und der gechlorten Verbindungen) die Gruppe des Anthracens, die Gruppe des Thiazins und die Chinolinfarbstoffe. Unwirksam hingegen sind die Derivate des Phenazins (mit Ausnahme des Phenazins selbst und des Phenosafranins), der Phenoxazine, die Naphtalingruppe, die Alkaloide Phenylchinaldin, Chinin, Harmalin und Hydrastinin und das Glykosid Aesculin. Diese im Vergleiche zur Wirkung bei Paramäcien große Einschränkung beim Invertin ist sehr auffallend und sicherlich bei einer später auszubildenden Erklärung der photodynamischen Wirkung von großer Bedeutung. Vorerst kann darauf nicht eingegangen werden, da die in Arbeit befindliche Untersuchung anderer Enzyme, speziell des Trypsins abgewartet werden muß. Es sei daher nur vorläufig bemerkt, daß bei diesem Enzyme eine Einschränkung wenigstens in diesem Umfange nicht vorhanden zu sein scheint.

2. Der Einfluß der genannten photodynamischen Substanzen auf Invertin nach Anordnung I untersucht, ist regelmäßig geringer, als nach Anordnung II. Es greifen somit die photodynamischen Substanzen das in Wasser aufgeschwemmte „ruhende" Enzym viel stärker an resp. schädigen dasselbe bis zur fast vollständigen Aufhebung seiner Wirkung viel leichter als das mit Zuckerlösung versetzte tätige. Dasselbe gilt für den Einfluß des Lichtes allein. Derselbe war nicht bemerkbar beim tätigen Enzyme in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von O. Emmerling[1]); deutlich merkbar jedoch beim untätigen Enzym, in dem die Wirkung des Invertins aus dem durchsichtigen Glase in extremen Fällen bis zu 25′ bei der Invertierung zurückbleiben kann. Infolgedessen ist die Bestimmung des Vorhandenseins photodynamischer Wirkung bei Anordnung II nicht so scharf wie nach An-

1) Ber. der Deutsch. chem. Gesellsch. 1901, 3811.

ordnung I, denn erst Drehungsunterschiede von mehr als 30′ zwischen den Portionen aus hellem und dunklem Glase sind beweisend.

3. Zur Entfaltung der photodynamischen Wirkung genügen sehr kleine Mengen. Bei dem besonders daraufhin untersuchten Eosin und Erythrosin ist sie noch in millionenfacher Verdünnung zu erkennen (s. Tabelle III).

4. Die Verminderung resp. die nahezu völlige Aufhebung der Wirksamkeit, welche das Invertin durch die photodynamischen Substanzen erfährt, ist eine anhaltende. Invertin, das durch Eosin + 12stündiger Lichtexposition so weit geschädigt war, daß beim folgenden Invertierungsversuch nur mehr 11 % Invertzucker gebildet wurden, erlangte auch nach 5tägigem Stehen im Dunkeln seine Wirksamkeit nicht wieder, während Invertin ohne Zusatz gleich lang exponiert und Invertin + Eosin von Anfang an im Dunkeln gehalten dieselbe nahezu unverändert behalten hatten (s. Tabelle IV).

5. Der Einfluß der untersuchten fluorescierenden Substanzen auf das Invertin im Dunkeln ist verschieden. Ohne wesentlichen Einfluß ist z. B. die Fluoresceïngruppe, hemmend wirken z. B. salzsaures Dimethylphosphin, Phenosafranin, Aposafranin, Safranin T, befördernd z. B. salzsaures Acridin, Dichloranthracendisulfosäure.

Tabelle I.

Substanzen mit selektiver Absorption im sichtbaren Teile des Spektrums (Farbstoffe).

Anordnung I.

Gruppe des Fluoresceïn. Natronsalze. (Trüber Wintertag.)

	Dauer der Exposition in Stunden inkl. der Nachtzeit	Drehung		Gebildeter Invertzucker in g (in %)		Bemerkungen
		hell	dunkel	hell	dunkel	
Ohne Zusatz	8	+ 1° 10′	+ 1° 10′	2,1 (50)	2,1 (50)	
	22	− 0° 10′	− 0° 10′	3,6 (86)	3,6 (86)	
Fluoresceïn 0,05 %	8	+ 1° 0′	+ 1° 4′	2,3 (55)	2,2 (53)	
	22	− 0° 8′	− 0° 09′	3,6 (86)	3,6 (86)	
Dichlorfluoresceïn	8	+ 1° 05′	+ 1° 05′	2,2 (52)	2,2 (52)	
	22	+ 0°	+ 0°	3,4 (81)	3,4 (81)	
Tetrachlorfluoresceïn	8	+ 1° 22′	+ 1° 25′	1,9 (45)	1,8 (43)	
	22	+ 0° 5′	+ 0° 8′	3,3 (79)	3,3 (79)	
Dibromfluoresceïn	8	+ 1° 20′	+ 1° 05′	1,9 (45)	2,2 (52)	
	22	− 0° 06′	− 0° 12′	3,5 (83)	3,7 (88)	

	Dauer der Exposition in Stunden inkl. der Nachtzeit	Drehung hell	Drehung dunkel	Gebildeter Invertzucker in g (in %) hell	Gebildeter Invertzucker in g (in %) dunkel	Bemerkungen
Tetrabromfluoresceïn	8	+ 1° 20′	+ 1° 0′	1,9 (45)	2,3 (55)	
	22	— 0° 06′	— 0° 20′	3,5 (83)	3,8 (91)	
Dijodfluoresceïn	8	+ 1° 25′	+ 1° 05′	1,8 (43)	2,2 (52)	
	22	+ 0° 03′	— 0° 20′	3,4 (81)	3,8 (91)	
Tetrajodfluoresceïn	8	+ 1° 40′	+ 1° 08′	1,5 (36)	2,1 (50)	
	22	+ 0° 02′	— 0° 20′	3,4 (81)	3,8 (91)	
Dichlortetrabromfluoresc.	8	+ 1° 22′	+ 1° 10′	1,9 (45)	2,1 (50)	
	22	+ 0° 05′	— 0° 15′	3,3 (79)	3,7 (88)	
Dichlortetrajodfluoresceïn	8	+ 1° 15′	+ 1° 0′	2,0 (48)	2,3 (55)	
	22	+ 0° 01′	— 0° 20′	3,4 (81)	3,8 (91)	
Tetrachlortetrajodfluoresc.	8	+ 1° 15′	+ 1° 0′	2,0 (48)	2,3 (55)	
	22	+ 0° 01′	— 0° 19′	3,4 (81)	3,8 (91)	
Heller Sommertag.						
Ohne Zusatz	6	+ 1° 18′	+ 1° 19′	2 (44)	2 (44)	
	22	— 0° 44′	— 0° 44′	4,3 (96)	4,3 (96)	
Eosin	6	+ 1° 51′	+ 1° 20′	1,7 (38)	1,9 (42)	
	22	+ 0° 28′	— 0° 40′	2,9 (64)	4.1 (91)	
Erythrosin	6	+ 2° 16′	+ 1° 19′	0,9 (20)	1,9 (42)	
	22	+ 1° 20′	— 0° 44′	1,9 (42)	4,2 (94)	
Gruppe des Anthracens.						
Ohne Zusatz	8		+ 1° 35′		1,6 (38)	
	22		— 0° 05′		3,5 (83)	
Dichloranthracendisulfosaures Natron 0,05 %						
I. Versuch	8	+ 1° 25′	+ 1° 15′	1,8 (43)	2,0 (48)	
	22	— 0° 05′	— 0° 25′	3,5 (83)	3,9 (93)	
II. Versuch	8	+ 1° 28′	+ 1° 08′	1,7 (41)	2,1 (50)	
	22	— 0° 08′	— 0° 20′	3,6 (86)	3,8 (91)	
Gruppe des Acridins.						
Ohne Zusatz	6	+ 1° 30′	+ 1° 30′			Gebildeter Invertzucker ist nicht berechnet, weil kein Unterschied zwisch. Hell u. Dunkel.
	22	— 0° 30′	— 0° 32′			
Acridin 0,05 %	6	+ 1° 01′	+ 1° 15′			
	22	— 0° 30′	— 0° 30′			
Salzsaures Dimethylphosphin 0,05	6	+ 2° 40′	+ 2° 37′			
	22	+ 1° 30′	+ 1° 31′			
Gruppe der Phenazine (Azine).						
Ohne Zusatz	8		+ 1° 55′			
	22		+ 0° 22′			
Phenazin in ClH gelöst dann neutralisiert 0,001 %	8	+ 2° 11′	+ 2° 12′			
	22	+ 0° 27′	+ 0° 11′			
Diamidophenazinchlorid 0,001 %	8	+ 2° 0′	+ 1° 55′			
	22	+ 0° 11′	+ 0° 12′			
Phenosafraninchlorid 0,01 %	8	+ 2° 55′	+ 2° 50′			
	22	+ 2° 50′	+ 2° 50′			

	Dauer der Exposition in Stunden inkl. der Nachtzeit	Drehung hell	Drehung dunkel	Gebildeter Invertzucker in g (in %) hell	Gebildeter Invertzucker in g (in %) dunkel	Bemerkungen
Phenosafraninchlorid 0,001 %	8	+ 2° 5′	+ 2° 5′			
	22	+ 0° 20′	+ 0° 21′			
Safranin T 0,001 %	8	+ 2° 12′	+ 2° 13′			
	22	+ 0° 24′	+ 0° 22′			
Rosindulinchlorid 0,001 %	8	+ 2° 10′	+ 2° 10′			
	22	+ 0° 26′	+ 0° 24′			
Salzs. Naphtylrot 0,001 %	8	+ 1° 55′	+ 1° 55′			
	22	+ 0° 18′	+ 0° 18′			
Aposafraninchlorid 0,001 %	8	+ 2° 10′	+ 2° 08′			
	22	+ 0° 27′	+ 0° 28′			
Fluorindindisulfos. Natron 0,05 %	8	+ 1° 40′	+ 1° 35′			
	22	+ 0° 01′	— 0° 04′			
Gruppe der Thiazine.						
Ohne Zusatz	8		+ 1° 35′			
	22		— 0° 5′			
Mit 0,05 % Dehydrothiotoluidinsulfosaures Natr.	8	+ 1° 35′	+ 1° 40′			
	22	— 0° 4′	+ 0° 1′			
Gruppe der Chinolinfarbstoffe.						
Ohne Zusatz	6	+ 0° 32′	+ 0° 36′	2,8(67)	2,7(65)	
	22	— 0° 29′	— 0° 30′	4,0(95)	4,0(95)	
Mit 0,0075 % Chinolinrot	6	+ 1° 12′	+ 1° 06′	2,0(48)	2,2(52)	
	22	+ 0° 20′	— 0° 05′	3,0(71)	3,5(83)	
Ohne Zusatz	8	+ 1° 02′	+ 1° 0′	2,3(55)	2,3(55)	
	22	— 0° 20′	— 0° 21′	3,8(91)	3,8(91)	
Mit 0,002 % Cyanin	8	+ 1° 20′	+ 1° 20′	1,9(45)	1,9(45)	
	22	— 0° 02′	— 0° 02′	3,5(83)	3,5(83)	

Anordnung II.

Gruppe des Fluoresceïn (Natronsalze).

Ohne Zusatz	3	+ 0° 55′	+ 0° 45′	2,7(57)	2,9(62)	
	6	+ 0° 57′	+ 0° 52′	2,7(57)	2,8(60)	
	33	+ 1° 25′	+ 1° 27′	2,1(45)	2,1(45)	Die Abnahme der Wirkung nach dieser langen Exposition erklärt sich hier, wie in allen folgenden Versuchen aus der Zersetzung des Fermentes beim längeren Stehen.
Fluoresceïn 0,05 %	6	+ 0° 57′	+ 0° 52′	2,7(57)	2,8(60)	
	33	+ 1° 40′	+ 1° 35′	1,9(40)	2,0(42)	
Dichlorfluoresceïn 0,05 %	3	+ 1° 10′	+ 0° 58′	2,4(51)	2,6(55)	
	6	+ 1° 22′	+ 1° 15′	2,2(47)	2,3(49)	
	33	+ 1° 25′	+ 1° 27′	2,1(45)	2,1(45)	
Tetrachlorfluoresceïn 0,05 %	3	+ 1° 10′	+ 0° 50′	2,4(51)	2,8(60)	
	6	+ 1° 15′	+ 1° 15′	2,3(49)	2,3(49)	
	33	+ 1° 40′	+ 1° 35′	1,9(40)	2,0(43)	
Dibromfluoresceïn 0,05 %	3	+ 1° 55′	+ 0° 50′	1,6(34)	2,8(60)	
	6	+ 2° 10′	+ 0° 45′	1,4(30)	2,9(62)	
Tetrabromfluoresceïn 0,05 %	3	+ 2° 30′	+ 0° 50′	0,9(19)	2,8(60)	
	6	+ 3° 02′	+ 0° 51′	0,3 (6)	2,8(60)	
Dijodfluoresceïn 0,05 %	3	+ 2° 35′	+ 0° 45′	0,8(17)	2,9(62)	
	6	+ 2° 50′	+ 0° 47′	0,5(11)	2,9(62)	

	Dauer der Exposition in Stunden inkl. der Nachtzeit	Drehung hell	Drehung dunkel	Gebildeter Invertzucker in g (in %) hell	Gebildeter Invertzucker in g (in %) dunkel	Bemerkungen
Tetrajodfluoresceïn 0,05 %	3	+ 3° 02′	+ 0° 45′	0,3 (6)	2,9 (62)	
	6	+ 3° 15′	+ 0° 53′	0,1 (2)	2,8 (60)	
Dichlortetrabromfluoresceïn 0,05 %	3	+ 3° 0′	+ 0° 58′	0,3 (6)	2,7 (57)	
	6	+ 3° 02′	+ 0° 57′	0,3 (6)	2,7 (57)	
Dichlortetrajodfluoresceïn 0,05 %	3	+ 3° 15′	+ 1° 0′	0,1 (2)	2,6 (55)	
	6	+ 3° 15′	+ 0° 50′	0,1 (2)	2,8 (60)	
Tetrachlortetrajodfluoresceïn 0,05 %	3	+ 3° 05′	+ 0° 55′	0,3 (6)	2,7 (57)	
	6	+ 3° 10′	+ 1° 0′	0,1 (2)	2,6 (55)	
Gruppe des Anthracen.						
Ohne Zusatz	9	+ 0° 30′	+ 0° 20′	3,2 (68)	3,4 (72)	
	57	+ 2° 15′	+ 2° 0′	1,2 (26)	1,5 (32)	
Anthracen *a*-monosulfosaures Kali 0,01 %	9	+ 1° 0′	+ 0° 35′	2,6 (55)	3,1 (66)	
	57	+ 2° 55′	+ 2° 05′	0,4 (9)	1,4 (30)	
Dichloranthracendisulfosaures Natron 0,05 %	9	+ 1° 32′	+ 0° 15′	2,0 (43)	3,5 (75)	
	57	+ 3° 10′	+ 1° 48′	0,15 (3)	1,7 (36)	
Gruppe des Acridins.						
Ohne Zusatz	33	+ 1° 25′	+ 1° 23′			
Salzsaures Acridin 0,05 %	33	— 0° 02′	— 0° 04′			Dissoziert in der Fermentlösung u. fällt daher etwas aus, befördert den Invertierungsprozeß auch im Hellen.
Salzsaures Methylphosphin 0,05 %	33	+ 2° 50′	+ 2° 50′			Hemmt sehr stark hell und dunkel.
Gruppe der Phenazine (Azine).						
Ohne Zusatz	9	+ 0° 30′	+ 0° 02′	3,2 (68)	3,3 (70)	
	57	+ 2° 15′	+ 2° 0′	1,2 (26)	1,5 (32)	Salzsaures Phenazin befördert im Dunkeln den Invertierungsprozeß.
Phenazin in wenig ClH gelöst, etwas sauer reagierend 0,05 %	9	+ 0° 10′	— 0° 32′	3,6 (77)	4,4 (94)	
	57	+ 2° 45′	+ 0° 34′	0,6 (13)	3,1 (66)	
Azocarmin 0,05 %	9	+ 1° 10′	+ 1° 11′			
	57	+ 2° 10′	+ 2° 12′			
Ohne Zusatz	9	+ 1° 15′	+ 1° 0′			
	57	+ 1° 58′	+ 1° 42′			
Salzs. Diamidophenazin 0,05 %	9	+ 1° 15′	+ 1° 0′			
	57	+ 1° 25′	+ 1° 27′			
Ohne Zusatz	33	+ 0° 53′	+ 0° 45′			Ohne Toluol.
Toluilenrot 0,01 %	33	+ 1° 55′	+ 1° 55′			„
Rosindulin 0,01 %	33	+ 1° 35′	+ 1° 25′			„
Ohne Zusatz	33	+ 2° 0′	+ 2° 0′	1,5 (32)	1,5 (32)	
Phenosaphranin 0,01 %	33	+ 3° 10′	+ 3° 15′	0,2 (4)	0,1 (2)	Hemmt schon in 0,01 % sehr stark auch im Dunkeln den Invertierungsprozeß.
„ 0,005 %	33	+ 3° 0′	+ 2° 0′	0,3 (6)	1,5 (32)	

	Dauer der Exposition in Stunden inkl. der Nachtzeit	Drehung hell	Drehung dunkel	Gebildeter Invertzucker in g (in %) hell	Gebildeter Invertzucker in g (in %) dunkel	Bemerkungen
Ohne Zusatz	33	+ 1° 45′	+ 1° 42′			Ohne Toluolzusatz.
Aposafranin 0,005 %	33	+ 2° 0′	+ 2° 0′			„
Rosindulin 0,005 %	33	+ 2° 20′	+ 2° 18′			„
Naphtylrot 0,005 %	33	+ 1° 50′	+ 1° 45′			„
Ohne Zusatz	33	+ 1° 55′	+ 1° 55′			„
Phenylfluorindin mit ClH gelöst	33	+ 0° 45′	+ 0° 45′			Verliert seine Fluorescenz bei Invertinzugabe, befördert (wohl infolge der Säuren).
Magdalarot 0,05 %	33	+ 1° 50′	+ 1° 55′			
Ohne Zusatz	9	+ 1° 15′	+ 1° 08′			Ohne Toluol.
	33	+ 1° 35′	+ 1° 37′			
Fluorindindisulfosaures Natron 0,05 %	9	+ 1° 30′	+ 1° 12′			
	33	+ 1° 35′	+ 1° 12′			
Gruppe des Phenoxazin.						
Ohne Zusatz	33	+ 1° 25′	+ 1° 0′			Ohne Toluol.
Resorufin 0,025 %	33	+ 0° 20′	+ 0° 20′			„
Blaufluorescierende Paste 0,025 %	33	+ 1° 25′	+ 1° 0′			„
Nilblau 0,01 %	33	+ 1° 48′	+ 1° 45′			
Ohne Zusatz	9	+ 0° 30′	+ 0° 21′	3,2(68)	3,3(70)	
	57	+ 2° 15′	+ 2° 0′	2,3(49)	2,6(55)	
Methylenblau 0,05 %	9	+ 2° 05′	+ 1° 56′	1,4(30)	1,6(34)	M. vermindert in 0,05 % den Invertierungsprozeß auch im Dunkeln. In 0,05 % Lösung dringt zu wenig Licht ein. Verdünntere Lösungen zeigen die photodynamische Wirkung.
	57	+ 2° 55′	+ 2° 55′	0,4(9)	0,4(9)	
Ohne Zusatz	33	+ 1° 55′	+ 1° 55′	1,6(34)	1,6(34)	
Methylenblau 0,03 %	33	+ 2° 45′	+ 2° 0′	0,6(13)	1,5(32)	
„ 0,01 %	57	+ 3° 18′	+ 1° 10′	0(0)	2,4(51)	
„ 0,001 %	57	+ 3° 18′	+ 1° 11′	0(0)	2,4(51)	
Ohne Zusatz	9	+ 0° 30′	+ 0° 21′	3,2(68)	3,3(70)	
	57	+ 2° 15′	+ 2° 0′	2,3(49)	2,6(55)	
Thionol 0,005 % mit NaOH gelöst; dann neutralisiert	9	− 0° 12′	− 0° 32′	4,0(85)	4,4(94)	Der Versuch mehrmals wiederholt, verlief in derselben Weise.
	57	+ 2° 35′	+ 1° 32′	0,8(17)	2,0(43)	
Chinolinfarbstoffe.						
Ohne Zusatz	33	+ 1° 55′	+ 1° 55′	1,6(34)	1,6(34)	Hemmt auch Dunkel stark den Invertierungsprozeß. Es wird dadurch in hoher Konzentration die Lichtwirkung verdeckt.
Chinolinrot 0,02 %	33	+ 3° 0′	+ 2° 40′	0,3(6)	0,7(15)	
Ohne Zusatz	33	+ 0° 53′	+ 0° 45′	2,8(60)	2,9(62)	
Chinolinrot 0,005 %	33	+ 2° 10′	+ 1° 30′	1,3(28)	2,1(45)	
Chinolinrot 0,0025 %	33	+ 1° 55′	+ 1° 10′	1,6(34)	2,4(51)	
Ohne Zusatz	33	+ 1° 25′	+ 1° 23′			
Cyanin 0,0075 %	33	+ 2° 32′	+ 2° 30′			
Ohne Zusatz	9	+ 1° 0′	+ 1° 2′			
	33	+ 0° 45′	+ 0° 45′			
Cyanin 0,005 %	9	+ 2° 30′	+ 1° 57′			
	33	+ 2° 10′	+ 2° 10′			

Tabelle II.

Substanzen mit Absorption im Violett resp. Ultraviolett.

Anordnung I.

	Dauer der Exposition in Stunden inkl. der Nachtzeit	Drehung hell	Drehung dunkel	Bemerkungen
Ohne Zusatz	8		+ 1° 35′	
	22		— 0° 05′	
β-Naphtoldisulfosäure 0,05 %	8	+ 1° 30′	+ 1° 30′	
	22	— 0° 06′	— 0° 06′	
Amidonaphtolmonosulfosäure 0,05 %	8	+ 1° 28′	+ 1° 28′	
	22	— 0° 12′	— 0° 12′	
Natriumnaphtionat 0,05 %	8	+ 1° 30′	+ 1° 30′	
	22	— 0° 05′	— 0° 06′	
Naphtsultan 0,05 %	8	+ 1° 10′	+ 1° 10′	
	22	— 0° 08′	— 0° 08′	
Ohne Zusatz	8		+ 2° 13′	
	22		+ 1° 12′	
Chininum sulfuricum 0,05 %	8	+ 2° 0′	+ 2° 0′	Befördert den Prozeß
	22	+ 0° 12′	+ 0° 15′	im Hellen u. Dunkeln.
Salzsaures Harmalin 0,05 %	8	+ 2° 38′	+ 2° 35′	
	22	+ 2° 20′	+ 2° 18′	
Ohne Zusatz	6	+ 1° 30′	+ 1° 30′	
	22	— 0° 30′	— 0° 32′	
Aesculin 0,05 %	6	+ 1° 0′	+ 0° 59′	Befördert den In-
	22	— 0° 30′	— 0° 32′	vertierungsprozeß im Hellen und Dunkeln.

Anordnung II.

Ohne Zusatz	9	+ 0° 30′	+ 0° 21′	
	57	+ 2° 15′	+ 2° 0′	
β-Naphtoltrisulfosaures Natron 0,05 %	9	+ 0° 34′	+ 0° 33′	
	57	+ 2° 01′	+ 2° 03′	
Ohne Zusatz	33	+ 1° 31′	+ 1° 12′	
Amidonaphtolmonosulfosäure 0,05 %	33	+ 0° 50′	+ 1° 0′	
β-Naphtylamindisulfosäure	33	+ 0° 10′	+ 0° 10′	Fördert den Invertierungsprozeß im
Natriumnaphtionat 0,05 %	33	+ 1° 31′	+ 1° 17′	Hell und Dunkel.
Naphtsultan 0,05 %	33	+ 1° 30′	+ 1° 20′	
γ-Phenylchinaldin 0,05 %	33	— 0° 12′	— 0° 22′	Dissociiert in der Fer-
	57	— 0° 24′	— 0° 32′	mentl. u. fällt z. T. aus.
Salzsaures Harmalin 0,05 %	33	+ 2° 55′	+ 2° 48′	Hemmt auch im Dunkeln sehr den In-
Ohne Zusatz	33	+ 1° 55′	+ 1° 55′	vertierungsprozeß.
Chininum sulfuric. 0,05 %	33	+ 0° 25′	+ 0° 25′	Fördert im Hellen und
„ bisulfuric.	33	+ 0° 25′	+ 0° 25′	Dunkeln den
Salzsaures Hydrastinin 0,05 %	33	+ 1° 40′	+ 1° 40′	Invertierungsprozeß.

Tabelle III.

Wirkung auf das Invertin mit Abnahme des Zusatzes der photodynamischen Substanz.

Tetrabromfluoresceïn.
(Nach Anordnung I.)

	Dauer der Exposition in Stunden inkl. der Nachtzeit	Drehung	
		hell	dunkel
Ohne Zusatz	22	— 0° 22′	— 0° 22′
Mit 1 : 100 000	„	+ 0° 20′	— 0° 26′
1 : 200 000	„	+ 0° 12′	— 0° 28′
1 : 400 000	„	+ 0° 00′	— 0° 28′
1 : 600 000	„	+ 0° 02′	— 0° 28′
1 : 700 000	„	— 0° 03′	— 0° 28′
1 : 800 000	„	— 0° 02′	— 0° 22′
1 : 900 000	„	— 0° 08′	— 0° 22′
1 : 1 000 000	„	— 0° 10′	— 0° 23′

Tetrajodfluoresceïn.
(Nach Anordnung II.)

Ohne Zusatz	57	+ 1° 50′	+ 1° 29′
Mit 1 : 100 000	„	+ 3° 30′	+ 1° 01′
1 : 500 000	„	+ 2° 50′	+ 1° 12′
1 : 1 000 000	„	+ 2° 01′	+ 1° 02′

Tabelle IV.

Versuche bezüglich des Anhaltens der Wirkuug.

12 St. belichtete und nicht belichtete Eosin-Invertinlösung wurden ins Dunkle (Eisschrank) gebracht und 5 Tage hindurch die invertierende Kraft der Lösungen bestimmt. (Nach Anordnung II.)

	Drehung					
	Gleich nach der Belichtung	Nach Stehen im Dunkeln nach Tag				
		1	2	3	4	5
Ohne Zusatz	+ 0° 20′	+ 0° 22′	+ 0° 16′	+ 0° 25′	+ 0° 32′	+ 0° 28′
0,025 % Eosin hell	+ 2° 50′	+ 2° 51′	+ 2° 50′	+ 2° 56′	+ 2° 51′	+ 2° 55′
„ „ dunkel	+ 0° 06′	+ 0° 06′	+ 0° 10′	+ 0° 18′	+ 0° 14′	+ 0° 14′

III. Abschnitt. Analyse der Erscheinung.

Die hierüber angestellten Untersuchungen haben vorläufig zu folgenden Sätzen geführt.

1.

Wirkung beruht auf Absorption bestimmter Strahlen, denn sie bleibt aus, wenn die Strahlen, welche die photodynamische Substanz absorbiert, vorher abfiltriert werden,

kommt hingegen in nahezu verminderter Stärke, wenn diese Strahlen zugelassen, alle anderen abgehalten werden.

Zum ersten Teile dieses Satzes führen Versuche mit Strahlenfiltern bestehend aus einer Lösung der verwendeten photodynamischen Substanz. Bereits von O. Raab[1]) wurde gezeigt, daß die Lichtwirkung einer Acridinlösung 1:20000 auf Paramäcien durch Vorlage einer Acridinlösung in 4,5 cm dicker Schicht und in der Konzentration von 1:500 nicht mehr zu stande kommt. Dasselbe gilt für Eosin mit Vorlage von Eosinlösung von 0,05 %. Die hierzu nötige Schichtendicke der Vorlage bei verschiedenen Lichtquellen veranschaulicht folgender Versuch, wobei je drei Tropfen Paramäcienkultur gemischt mit 2 ccm einer Eosinlösung 1:1200 in Uhrgläsern zur Verwendung kamen.

Dicke der vorgelegten 0,05 % Eosinlösung in mm	Art der Lichtquelle		
	Offenes Bogenlicht von 25 Ampère, 60 Volt	Zerstreutes Tageslicht	Sonne (Winter)
2	Paramäcien tot nach 2 Stunden	tot nach $2^1/_2$ Std.	tot nach 2 Stunden
6	„ „ $4^1/_2$ „	„ „ $4^1/_2$ „	„ „ 3 „
12	„ „ 9 „	sterbend nach 9 Std. (nur mehr rollende Bewegungen)	„ „ 7 „
18	alle Paramäcien normal lebendig	ebenso	Bewegungen der Paramäcien träge.

Paramäcien in Eosinlösung 1:1200, nur durch Vorlage einer 5 cm dicken Schicht konz. Kupfersulfatlösung geschützt gegen die strahlende Wärme, werden durch Zutritt dieser 3 Lichtarten in 1—$1^1/_2$ Stunden getötet, wogegen Paramäcienkultur ohne Eosinzusatz, bei Anwendung der Kupfervorlage durch solche Beleuchtungen von 9 Stunden Dauer nicht merkbar affiziert werden.

Der Versuch zeigt, daß bereits die Dicke von 18 mm einer 0,05 % Eosinlösung genügt, um die Paramäcien von der photodynamischen Wirkung einer Eosinlösung von 1:1200 bei Zutritt von elektrischen Kohlenbogenlicht von 25 Ampère oder zerstreutem Tageslicht von 9 Stunden Dauer vollständig zu schützen. Nur bei Anwendung von Sonnenlicht ist der Schutz noch kein vollständiger. Analog ist die Wirkung bei Enzymen. Die photodynamische Wirkung einer Lösung von 0,05 % Eosin oder Magdalarot

1) Münchener med. Wochenschr. 1900, S. 1 und Zeitschr. f. Biol. Bd. 39, S. 537.

des Handels (Grübler), ein Gemenge von Dijodfluorescein und Tetrabromdichlorfluorescein, auf Diastase und Invertin wird durch Vorlage einer 0,05 proz. Lösung von Eosin resp. „Magdalarot" in 5—10 cm Dicke vollständig aufgehoben.

Den zweiten Teil obigen Satzes beweisen Versuche mit Strahlenfiltern, die nur jene Strahlen durchlassen, welche die verwendete photodynamische Substanz absorbiert. Bereits von O. Raab wurde gefunden, daß die Wirkung einer Acridinlösung nicht wesentlich vermindert wird, wenn das zutretende Licht eine Lösung von schwefelsaurem Chinin passiert hatte, die ultravioletten Strahlen also ausgeschaltet und die äußeren violetten abgeschwächt worden waren.

In welcher Weise die photodynamische Wirkung von Eosin und Chinolinrot, deren verdünnte Lösungen im wesentlichen nur grüne Strahlen zwischen Wellenlänge 540 und 486 absorbieren, durch Licht, das Strahlenfilter verschiedener Art passiert beeinflußt wird, zeigt die Tabelle auf folgender Seite.

Die Paramäcien befanden sich im hängenden Tropfen oder im Uhrglas, der Eintritt des Todes ist in Stunden angegeben.

Von Strahlenfiltern wurde verwendet: Wasser in 3 cm Schichtendicke, das einen Teil der infraroten Strahlen absorbiert, konzentrierte Kupfersulfatlösung in 3 cm Dicke, welche die infraroten, roten, orangeroten und gelben Strahlen (bis ungefähr zur Wellenlänge 550 $\mu\mu$) absorbiert; konzentrierte Pikrinsäurelösung von 1 cm Dicke, welche von Blau (477 $\mu\mu$) an bis in das äußerste Ultraviolett absorbiert [1]); eine Mischung von 1 Teil einer gesättigten Lösung von Kupfersulfat + Pikrinsäure mit 2 Teilen konzentrierter Kupfersulfatlösung in 3 cm Dicke, welche nur grüne Strahlen (vollkommen von 560—490 $\mu\mu$) durchläßt. Kontrollversuche ergaben, daß Paramäcien im Dunkeln in Chinolinrotlösung 1 : 100 000 5 Stunden, in Eosinlösung 1200 24 Stunden am Leben blieben.

Die Tabelle zeigt, daß der Tod der Paramäcien bei jenen Vorlagen am frühesten eintritt, welche nur einen Teil der schädlichen „Wärmestrahlen" abzuhalten vermögen (Wasser und Pikrinsäure). Bei den anderen Vorlagen erfolgt er später und zwar macht es keinen oder keinen wesentlichen Unterschied, ob dieselben nur grüne Strahlen oder auch andere sichtbare resp. ultraviolette Strahlen hindurch lassen.

Daß für die Wirksamkeit einer Eosinlösung die grünen Strahlen das maßgebendste sind, wurde überdies von O. Raab auch durch die Untersuchung in prismatisch zerlegtem Lichte erwiesen.[2])

1) v. Hübel, Die Dreifarbenphotographie. Halle 1902, S. 129.
2) a. a. O., S. 538.

Art der Lichtquelle und der Substanz		Art des Strahlenfilters, Tod der Paramäcien in Stunden				
		Ohne Schirm	Wasser 3 cm	Konz. Kupfersulfat 3 cm	Pikrinsäure 1 cm	Kupfersulfat + Pikrinsäure 3 cm
Zerstreutes Tageslicht.	Chinolinrot 1:100000	1 St.	1¼ St.	2 St.	2 St.	2½ St.
„	Eosin 1:1200	1 St.	1 „	1½ „	1½ „	1½ „
Sonnenlicht (Winter).	Chinolinrot 1:100000	—	1 „	2 „	1 „	2 „
„	Eosin 1:1200	—	1 „	1 „	1 „	1 „
„	Eosin 1:5000	—	1¼ „	2 „	1¼ „	2½ „
„	Eosin 1:10000	—	2 „	2½ „	2 „	3¼ „

2.

Die Erscheinung ist indes kein einfacher Absorptionsvorgang. Zahlreiche Farbstoffe, welche sich durch Absorption in verschiedenen Teilen des Spektrums auszeichnen, haben keine photodynamische Wirkung weder auf Paramäcien noch auf Enzyme, wie die folgenden Versuche dartun.

A. Versuche an Paramäcien.

Das Eindringen der Substanz konnte meist durch die Giftigkeit oder zum Teil auch direkt durch die Färbung konstatiert werden.

55. Nitrosofarbstoff: Naphtolgrün B.

Absorption: Im Rot und Anfang Gelb (— 10,4) und von b_1 bis ins Ultraviolett.

Konzentration	Hell	Dunkel
1:200	lebend nach 24 St.	ebenso

Paramäcienfärbung nicht bemerkbar.

56. Nitrofarbstoff: Pikrinsäure.

Absorption: Blau bis ins Ultraviolett.

Konzentration	Hell	Dunkel
1:2000	sofort tot	ebenso
1:5000	tot nach 5 St.	„
1:10000	„ „ 10 „	tot nach 12 St.
1:20000	„ „ 24 „	ebenso
1:40000	alles lebend nach 24 St.	„

Azofarbstoffe.

57. Victoriaviolett 4 BS.

Absorption in Konzentration 1 : 20000 Ende von Rot bis Anfang von Grün (9,2—12,5). In Konzentration von 1 : 200 sind Paramacien nach 48 St. in Hell und Dunkel normal, nicht gefärbt.

58. Azobordeaux [By].

Absorption in Lösung 1 : 5000 von D-F.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 500	tot nach 5 St.	ebenso
1 : 600	„ „ 8 „	„
1 : 800	„ „ 24 „	tot nach 48 St.
1 : 1000	lebend „ 24 „	ebenso

59. Azofuchsin S. [By] Absorption in Lösung von 1 : 1000 von D-G.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 500	tot nach 5 St.	ebenso
1 : 600	„ „ 8 „	„
1 : 1000	lebend „ 24 „	„

60. Benzopurpurin 4 B (By].

In Konzentration 1 : 20000 schwache Absorption im Ende von Grün.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 4000	tot nach 3 St.	ebenso
1 : 10000	rollend nach 1 St., tot nach	rollend nach 2 St., tot nach
1 : 20000	18 St.	17 St.
	lebend nach 48 St.	ebenso

Die Paramäcien zeigen sich bei allen Verdünnungen gefärbt.

61. Azoblau [By].

Absorption: geringe zwischen 8,5—9, intensivere zwischen 10 bis 13,3.

In Konzentration von 1 : 2000 nach 24 Stunden in Hell und Dunkel lebend, nicht gefärbt. Der Farbstoff scheint nach dem Zusatze der Paramäcien teilweise auszufallen.

62. Diamingrün G.

Absorption im Roten bei 8.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 2000	tot nach 4 Min.	ebenso
1 : 3000	lebend nach 24 St.	„

63. Diphenylmethanfarbstoff: Auramin.

Hellgelbe Lösung. Absorption: Im Blauen.

Trüber Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1:100 000	sofort tot	ebenso
1:800 000	tot nach 1 St.	„
1:1 200 000	„ „ 10 „	„
1:2 000 000	„ „ 24 „	„

Triphenylmethanfarbstoffe.

64. Methylviolett, Gemenge von Penta- und Hexamethylpararosanilin.

Absorption von Mitte Rot bis Anfang Gelb.

Konzentration	Hell	Dunkel
1:160 000	tot nach $1^1/_2$ St.	tot nach 2 St.
1:320 000	„ „ 4 „	$^1/_8$ „ „ 4 „
1:500 000	„ „ $8^1/_2$ „	$^1/_2$ „ „ 8 „
1:700 000	„ „ $8^1/_2$ „	$^1/_2$ „ „ 24 „
1:1 200 000	„ „ 48 „	alles lebend „ 48 „

65. Krystallviolett, salzsaures Hexamethylpararosanilin.

Konzentration	Hell	Dunkel
1:500 000	tot nach 8 St.	$^1/_2$ tot nach 24 St.
1:700 000	„ „ $8^1/_2$ „	alles lebend nach 24 St.
1:1 000 000	„ „ 9 „	„
1:1 500 000	$^1/_2$ „ „ 9 „	„

Beide Körper scheinen nach diesen Versuchen eine schwache, aber unverkennbare „Lichtwirkung“ zu besitzen, obgleich sie nicht fluorescieren. An diesen Ergebnissen änderte sich auch nichts, als reinstes salzsaures Hexamethylpararosanilin (von O. Fischer, Erlangen freundlichst überlassen) zur Verwendung kam. Die „Lichtwirkung“ ist indes nur eine scheinbare. Die Körper besitzen starke Absorption im gelben bis orangeroten Teil des Spektrums und außerdem noch ausgedehnte Absorption im infraroten.[1]) Es war daher möglich, daß es sich nur um eine Umsetzung der absorbierten strahlenden Energie in Wärme gehandelt habe. Wenn diese Vermutung richtig war, mußte der Unterschied in der Wirkung zwischen Hell und Dunkel aufhören oder wenigstens sehr abgeschwächt werden, wenn der Versuch unter Vorlage einer 5,4 cm dicken Schicht von 7 proz. saurer Lösung von schwefelsaurem Eisenoxydul erfolgte, welche die sichtbaren Strahlen ungeschwächt durchläßt, die infraroten aber bis auf 1,2 % dergesamten Strahlung absorbiert.[2])

1) Nach Hans Lehmann, Die ultraroten Spektren der Alkalien. Freiburg 1900.

2) R. Zsigmondy, Wied. Ann. 49, 533.

65a. Krystallviolett.

Eisenoxydulvorlage.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 600 000	tot nach 4 St.	tot nach 4 St.
1 : 700 000	„ „ $4^1/_2$ „	„ „ $4^1/_2$ „
1 : 800 000	$^1/_2$ „ „ $2^3/_4$ „	$^1/_2$ „ „ 3 „
	alles „ „ 5 „	alles „ „ 4 „
1 : 900 000	$^2/_5$ „ „ 4 „	$^1/_5$ „ „ 4 „
	$^1/_2$ „ „ 7 „	$^2/_5$ „ „ 7 „
1 : 1 000 000	$^2/_5$ „ „ 8 „	$^1/_5$ „ „ 8 „
	$^4/_5$ „ „ 12 „	$^1/_2$ „ „ 12 „
1 : 1 200 000	$^1/_2$ „ „ 8 „	$^1/_2$ „ „ 8 „
	$^3/_4$ „ „ 24 „	$^3/_4$ „ „ 24 „
1 : 1 400 000	alle lebend „ 48 „	ebenso

Die Unterschiede im Dunkeln in diesem Versuche und den beiden früheren, erklären sich daraus, daß dieser Versuch in einer späteren Zeit mit einer anderen Generation von Paramäcien, die gegen die Giftwirkung des Krystallvioletts als solche empfindlicher war, angestellt wurde. Das Hauptresultat des Versuches, daß die Wirkung zwischen Hell und Dunkel durch die Eisenvorlage so gut wie aufgehoben ist, wird dadurch nicht beeinflußt. Wie bedeutend die Umsetzung von strahlender Energie in Wärmeenergie durch eine Krystallviolettlösung ist, zeigt nebenbei auch folgender einfacher Versuch. Eine der Sonne (März) ausgesetzte Lösung von 1 : 1000 erwärmte sich in 4 Stunden von 18° auf 37°, eine Lösung von 1 : 10 000 an einem anderen Tage in 3 Stunden von 19° auf 37°, während Wasser unter gleichen Umständen das erstemal nur die Temperatur von 33,3°, das zweitemal eine solche von 33,2° erreichte. Daß die scheinbare Lichtwirkung des Methyl- und Krystallvioletts in der Tat nur in diesen besonderen Verhältnissen liegt, ergaben auch die Versuche mit anderen Körpern dieser Gruppe, in denen allen kein Unterschied zwischen Hell und Dunkel auftrat.

66. Salzsaures Pararosanilin (Parafuchsin).

Absorption in Konzentration 1 : 50 000 im Grün (von 10,5 — blau). In Konzentration 1 : 200 000 von 11,2—13,3.

Heller Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 40 000	tot nach 2 St.	ebenso
1 : 80 000	„ „ 4 „	„
1 : 160 000	alle lebend „ 9 „	„
1 : 320 000	„	„

67. Salzsaures Rosanilin (Fuchsin).

Absorption in Konzentration 1 : 200 000 von 11,2—13,3.

Trüber Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 1000	tot sofort nach d. Ansetzen	desgl.
1 : 16 000	„	„

Konzentration	Hell	Dunkel
1:20000	tot nach 2 St.	tot nach 3 St.
1:40000	„ „ 4 „	1/2 „ „ 4 „
1:50000	lebend „ 48 „	desgl.
1:60000	„	„

68. Pararosolsäure (Aurin) in neutraler Lösung.

Absorption in Konzentration 1:100000: Ende Gelb und Anfang Grün, 11,7—13,5.

Trüber Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1:20000	tot nach 1/2 St.	ebenso
1:40000	„ „ 1 „	„
1:80000	„ „ 2 „	„
1:160000	1/2 „ „ 9 „	1/5 tot nach 9 St.
1:320000	alle lebend „ 9 „	ebenso

69. Rosolsäure in neutraler Lösung.

Absorption in Konzentration 1:100000 wie Aurin.

Heller Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1:40000	tot nach 3/4 St.	ebenso
1:80000	„ „ 1 „	„
1:160000	3/4 „ „ 9 „	1/2 tot nach 9 St.
1:320000	alle lebend „ 9 „	ebenso

70. Malachitgrün.

Absorption: von 8,2—10,7 mit größter Intensität bei 9.

Konzentration	Hell	Dunkel
1:2000	sofort tot	ebenso
1:200000	tot nach 3 St.	„
1:400000	„ „ 4 „	„
1:800000	1/2 „ „ 4 „	„
	alle „ „ 24 „	
1:1600000	„	„
1:2500000	alle lebend nach 24 St.	„

Die bedeutend größere Giftigkeit des Malachitgrüns, es war die Zinkverbindung, gegenüber seinen chem. Verwandten ist bemerkenswert.

71. Indigodisulfosaures Natron (Indigokarmin).

Absorption in Konzentration 1:100000 von 8,4—10.

Eisenoxydulvorlage.

Konzentration	Hell	Dunkel
1:500	tot nach 1/2 St.	ebenso
1:1000	„ „ 18 „	tot nach 24 St.
1:5000	„ „ 18 „	ebenso
1:20000	„ „ 24 „	tot nach 18 St.

Die Versuche fielen auch bei Wiederholung sehr ungleich aus, bald waren die hellen bald die dunkeln voraus.

72. Hämatoxylin, Farbstoff des Blauholzes.

Heller Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 2000	tot nach $^1/_4$ St.	ebenso
1 : 10 000	„ „ 4 „	„
1 : 20 000	„ „ 9 „	„

Die Lösung wird auf Paramäcienzusatz rot.

Invertierungsversuche.

Anordnung I.

Azofarbstoffe und Triphenylmethanfarbstoffe.

	Dauer der Exposition in Stunden inklusive der Nachtzeit	Drehung hell	Drehung dunkel	
Ohne Zusatz	6	+ 0° 30′	+ 0° 33′	
	22	— 0° 29′	— 0° 30′	
Azofuchsin 0,05 %	6	+ 0° 32′	+ 0° 34′	
	22	— 0° 36′	— 0° 38′	
Salzsaures Rosanilin 0,05 %	6	+ 2° 08′	+ 2° 13′	
	22	+ 1° 43′	+ 1° 40′	
Ohne Zusatz	6	+ 1° 0′	+ 0° 57′	
	22	— 0° 30′	— 0° 29′	
Azobordeaux 0,05 %	6	+ 1° 02′	+ 1° 03′	
	22	— 0° 30′	— 0° 29′	
Kristallviolett 0,05 %	8	+ 2° 28′	+ 2° 28′	
	22	+ 2° 25′	+ 2° 25′	
„ 0,002 %	8	+ 1° 25′	+ 1° 25′	
	22	— 0° 05′	— 0° 06′	

Anordnung II.

Ohne Zusatz	33	+ 1° 31′	+ 1° 12′	
Naphtolgrün B 0,025 %	33	— 0° 05′	— 0° 04′	Befördert den Prozeß auch im Hellen.
Viktoriaviolett 0,01 %	33	+ 1° 30′	+ 1° 11′	
Azobordeaux 0,05 %	33	+ 1° 0′	+ 0° 38′	
Azofuchsin 0,05 %	33	+ 1° 09′	+ 0° 39′	
„ 0,01 %	33	+ 1° 09′	+ 0° 51′	
Benzopurpurin 0,05 %	33	+ 1° 52′	+ 1° 47′	
Azoblau 0,05 %	33	+ 1° 20′	+ 1° 42′	
„ 0,01 %	33	+ 0° 58′	+ 1° 0′	
Diamingrün 0,01 %	33	+ 1° 0′	+ 1° 01′	
Auramin 0,05 %	33	+ 1° 49′	+ 1° 28′	
Säurefuchsin 0,05 %	33	+ 0° 45′	+ 0° 30′	Ohne Toluolzusatz.
Malachitgrün 0,02 %	33	+ 1° 32′	+ 1° 01′	
Ohne Zusatz	33	+ 0° 53′	+ 0° 45′	Ohne Toluolzusatz.
Kristallviolett 0,01 %	33	+ 1° 15′	+ 1° 25′	„
Ohne Zusatz	57	+ 1° 58′	+ 1° 42′	
Indigotine 0,05 %	57	+ 1° 20′	+ 1° 21′	Befördert im Hellen u. Dunkeln d. Prozeß.

3.

Die Erscheinung wurde bisher ausnahmslos nur an Substanzen beobachtet, welche auch die Eigenschaft zu fluorescieren besitzen. Da die Untersuchung sich über eine sehr große Anzahl von fluorescierenden (53) und nicht fluorescierenden Substanzen (32) erstreckt, ist die Wahrscheinlichkeit, daß die photodynamische Wirkung mit Fluorescenz im Zusammenhange steht, eine große. Immerhin muß aber hervorgehoben werden, daß so lange dieser Satz rein auf Erfahrung beruht, und seine Begründung durch die theoretische Analyse der Erscheinung nicht gefunden hat, die Möglichkeit besteht, daß noch photodynamische Substanzen gefunden werden, welche nicht gleichzeitig die Eigenschaft zu fluorescieren besitzen. Wenn nun die Erscheinung wirklich mit Fluorescenz im Zusammenhange steht, so ist die erste Frage, ist das ausgesandte Fluorescenzlicht das Wirksame?

Zur Beantwortung dieser Frage unternommene spezielle Versuche haben ergeben, daß dies nicht der Fall ist. Setzt man Glasröhrchen mit Paramäcienkultur oder einer Enzymlösung gefüllt in ein enges Gefäß, in welchem sich eine fluorescierende Flüssigkeit befindet, dem Lichte aus, so daß das Röhrchen von allen Seiten von Fluorescenzlicht bestrahlt wird, so bemerkt man an den Paramäcien oder dem Enzyme keine Veränderung, selbst bei stunden- oder tagelanger Exposition. Man kann diesen Versuchen einwenden, daß vielleicht im Fluorescenzlichte etwas enthalten ist, das Glas nicht zu passieren vermag und daß gerade dies das für Paramäcien und Enzyme schädliche darstellt. Um auch diesem Einwande zu begegnen, wurde folgende allerdings nur für Paramäcien ausführbare Versuchsanordnung getroffen. Man füllt die auf dem Objektträger aufgekittete feuchte Kammer mit einer fluorescierenden Flüssigkeit bis zum Rande. Auf den gebildeten konkaven Meniskus kann man nun das Deckglas, an dessen unteren Seite ein Tropfen Paramäcienkultur hängt, so aufsetzen, daß ein Zwischenraum mit freiem Auge nicht mehr wahrzunehmen ist, die Luftschichte, welche die konkave Oberfläche der fluorescierenden Flüssigkeit von der konvexen des Tropfens trennt, also nur minimal ist. Man kann nun dieses Präparat intensivem zerstreuten Tages- oder Sonnenlicht von oben und durch Spiegelvorrichtung von unten stundenlang aussetzen, ohne die geringste Veränderung an den Paramäcien mit dem Mikroskope wahrnehmen zu können. Die Versuche wurden

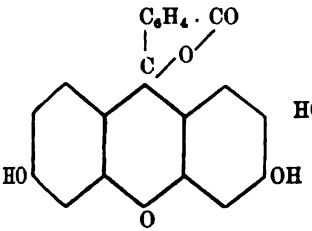
mehrfach mit Eosin, Erythrosin, Chinolinrot, Dichloranthracendisulfosaurem Natron und anderen fluorescierenden Substanzen ausgeführt.

4.

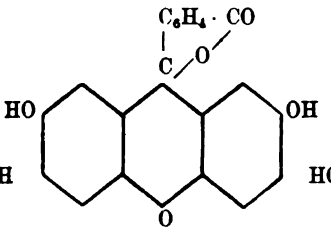
Für die Tatsache, daß nicht das ausgesandte Fluorescenzlicht, sondern die vom fluoreszierenden Stoff absorbierte strahlende Energie das maßgebende ist, spricht ferner folgende wichtige Beobachtung: In einer Gruppe chemisch verwandter fluorescierender Stoffe ist in der Regel die photodynamische Wirkung um so größer, je geringer die Fluorescenzhelligkeit, vorausgesetzt, daß diese Größe nicht unter ein gewisses Minimum sinkt, welches praktisch in der Regel etwa dahin bezeichnet werden kann, daß die Substanz mit kleiner Linse in Sonnenlicht untersucht, keinen deutlich (farbig) differenzierten Lichtkegel mehr gibt. Am schönsten zeigt sich dies in der Fluoresceïnreihe. Die Fluorescenzhelligkeit nimmt ab, die photodynamische Wirkung für Paramäcien und Invertin zu in folgender Reihenfolge:

Substanz	Fluorescenzhelligkeit	Giftigkeit für Paramäcien im zerstreuten Tageslicht, jene im Dunkeln = 1 gesetzt	Schädigung des Invertin in Proz. (Versuche nach II. Anordnung, bei 3 St. Expositionszeit)
Fluoresceïn	sehr stark	11	0
Tetrachlorfluoresceïn	stark	35	10
Tetrabromfluoresceïn	mäßig	60	57
Tetrajodfluoresceïn	sehr schwach	80	89
Dichlortetrabromfluoresceïn	nur mit Linse im Sonnenlicht bemerkbar	150	89
Dichlortetrajodfluoresceïn	„	100	96
Tetrachlortetrajodfluoresceïn	„	170	89

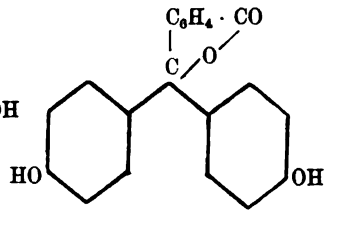
Sobald aber die Fluorescenz völlig erloschen ist (genauer bezeichnet, unter das oben bezeichnete Minimum gesunken ist), hört auch die Photodynamie auf, so im Tetranitrofluoresceïn, im Hydrochinonphtalein, das sich vom Fluoresceïn nur durch die Stellung der Hydroxylgruppen unterscheidet und im Phenolphtalein, in welchem der Pyronring (die fluorophore Gruppe) gesprengt ist, zugleich ein neuer Beleg dafür, daß die Erscheinung wirklich mit Fluorescenz zusammenhängt.



Fluoresceïn.

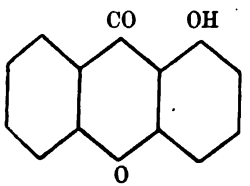


Hydrochinonphtaleïn.

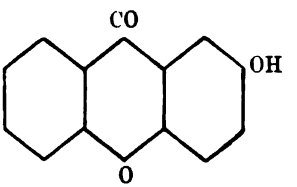


Phenolphtaleïn.

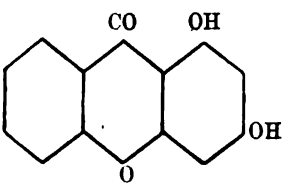
Analoge Verhältnisse ergab die Xanthongruppe, deren Glieder je nach der Stellung der Hydroxyle sich optisch sehr verschieden verhalten. In der folgenden Zusammenstellung[1]), die sich nur auf Paramäcien bezieht, da die Wirkung auf Enzyme nicht untersucht wurde, erkennt man, daß die photodynamische Wirkung zunimmt, mit Abnahme der Fluorescenz und aufhört, mit dem völligen Erlöschen derselben. Interessant ist auch die je nach der Stellung der Hydroxyle sehr verschiedene Giftigkeit der Dioxyxanthone, wenn man z. B. die Konzentrationen vergleicht, welche im Dunkeln nach 24 Stunden zum Tode führen.



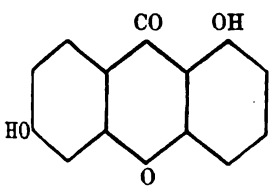
1-Oxyxanthon.
Alkalische Lösung gelblich, keine Fluorescenz, keine Photodynamie.



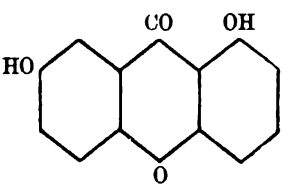
2-Oxyxanthon.
Alkalische Lösung gelb, sehr schwach grüne Fluorescenz, sehr deutliche Photodynamie.



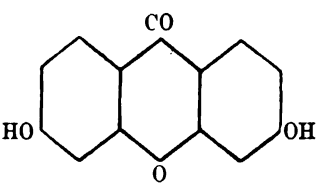
1,3-Dioxyxanthon.
Alkalische Lösung gelblich, ohne Fluorescenz und ohne Photodynamie. Letale Konzentration 1:20,000.



1,6-Dioxyxanthon.
Alkalilösung gelblich, violette Fluorescenz, schwache Photodynamie. Letale Konzentration: 1:80000.



1,7-Dioxyxanthon.
Alkalilösung grünlich gelb, ohne Fluorescenz und ohne Photodynamie. Letale Konzentration: 1:150000.



3,6-Dioxyxanthon.
Alkalilösung schwach gelb, starke violette Fluorescenz. Sehr deutliche Photodynamie, indes schwächer als 2-Oxyxanthon. Letale Konzentration: 1:2000.

1) Nach R. Meyer, Z. f. physik. Ch. 24, 493, über einige Beziehung zwischen Fluorescenz und chem. Konstitution geordnet. Sie ist nicht vollständig, da der Autor, dessen Güte wir diese Präparate verdanken, uns nicht mehr alle Glieder zur Verfügung stellen konnte.

Paramäcien.

73. Tetranitrofluoresceïn.

Trüber Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 200	tot nach 20 Min.	ebenso
1 : 400	„ „ 6 St.	„
1 : 800	„ „ 48 „	die Hälfte tot nach 48 St.
1 : 1200	alles lebend nach 48 St.	ebenso
1 : 1500	„	„

74. Hydrochinonphtaleïn.

Heller Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 60 000	tot nach 25 Min.	ebenso
1 : 80 000	„ „ $3^1/_2$ St.	„
1 : 100 000	lebend nach 8 St.	„

75. Phenolphtaleïn.

In der doppelten Menge Natriumkarbonat gelöst. Trüber Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 30 000	tot nach 45 Min.	ebenso
1 : 50 000	„ „ 1 St.	„
1 : 80 000	„ „ 4 „	„
1 : 100 000	„ „ $8^1/_2$ St.	„

Die bedeutend größere Giftigkeit des Hydrochinonphtaleïns und noch mehr des Phenolphtaleïns gegenüber dem Tetranitrofluoresceïn und den meisten anderen Fluoresceïnen ist bemerkenswert.

76. 1-Oxyxanthon.

Vom sehr schwerlöslichen Natronsalz konnte nur eine Lösung von 1 : 200 000 hergestellt werden, sie zeigte sich ungiftig im Hellen und Dunkeln.

77. 2-Oxyxanthon.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 2000	tot nach $^1/_4$ St.	ebenso
1 : 20 000	„ „ 1 „	tot nach 2 St.
1 : 40 000	„ „ 3 „	alle lebend nach 24 St.
1 : 60 000	„ „ 4 „	„
1 : 80 000	„ „ 7 „	„
1 : 100 000	die Hälfte tot nach 7 St., $^3/_4$ nach 24 St.	„
1 : 150 000	alle lebend nach 24 St.	„

78. 1,3-Dioxyxanthon.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 2000	tot nach $^1/_2$ St.	ebenso
1 : 6000	„ „ 15 „	„
1 : 10 000	„ „ 18 „	„
1 : 20 000	„ „ 24 „	„
1 : 40 000	lebend nach 24 St.	„

79. 1,6-Dioxyxanthon.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 2000	tot nach $^1/_2$ St.	ebenso
1 : 20 000	„ „ $1^1/_2$ „	tot nach 4 St.
1 : 40 000	„ „ 16 „	die Hälfte tot nach 16 St.
1 : 80 000	„ „ 16 „	tot nach 24 St.
1 : 150 000	die Hälfte tot nach 24 St.	alle lebend nach 24 St.

80. 3,6-Dioxyxanthon.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 500	tot nach 2 St.	tot nach 5 St.
1 : 1000	„ „ 5 „	„ „ 9 „
1 : 2000	„ „ 6 „	„ „ 24 „
1 : 3000	„ „ 9 „	lebend nach 24 St.
1 : 5000	„ „ 17 „	„
1 : 7000	„ „ 24 „	„
1 : 9000	lebend nach 24 St.	„

81. 1,7-Dioxyxanthon.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 2000	tot nach $^1/_4$ St.	ebenso
1 : 20 000	„ „ $^1/_2$ „	tot nach $^3/_4$ St.
1 : 80 000	„ „ 4 „	„ „ 5 „
1 : 100 000	„ „ 15 „	ebenso
1 : 150 000	„ „ 32 „	„
1 : 200 000	lebend nach 24 St.	„

Invertin.

	Dauer der Exposition in Stunden inkl. der Nachtzeit	Drehung hell	Drehung dunkel	Bemerkung
Ohne Zusatz	8	+ 1° 10′	+ 1° 10′	Nach Anordnung I.
	22	− 0° 10′	− 0° 10′	
Tetranitrofluoresceïn Na 0,05 %	8	+ 1° 15′	+ 1° 15′	
	22	+ 0° 02′	+ 0° 03′	
Ohne Zusatz	33	+ 1° 32′	+ 1° 32′	Nach Anordnung II.
Tetranitrofluoresceïn Na 0,05 %	33	+ 1° 50′	+ 1° 40′	Ohne Toluolzusatz.

5.

Bei ein und derselben Substanz nimmt die photodynamische Wirkung zu resp. ab, im selben Sinne wie die Fluorescenz, wenigstens nach den bisherigen Erfahrungen; so nimmt die Fluorescenz der β-Naphtoltrisulfosäure auf Zusatz von etwas Soda erheblich zu, ebenso die photodynamische Wirkung (Beleg Nr. 42). Umgekehrt wirkt Kochsalz oder Natriumacetat bei Chininsulfat und Bisulfat.[1]) Die Flurescenz geht hierdurch bekanntlich sehr stark zurück und auch die photodynamische Wirkung nimmt ab. Die Unterschiede sind allerdings nicht sehr bedeutend, weil die Lichtwirkung der Chininsalze überhaupt eine schwache ist. Beleg Nr. 50. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung sind in Aussicht genommen.

6.

Chemische Zersetzung der photodynamischen Substanz. Erhöhung ihrer Giftigkeit. Sensibilisierung.

Nach dem Vorausgegangenen muß die photodynamische Wirkung mit einer eigenartigen Umsetzung eines Teiles der absorbierten strahlenden Energie, die nicht wieder als Fluorescenzlicht zum Vorschein kommt, im Zusammenhange stehen.

Eine nähere Erklärung der Erscheinung aber ist vorerst nicht zu geben, um so mehr, als auch die physikalische Seite der Fluorescenzerscheinung theoretisch noch ganz unvollkommen analysiert ist. Man kann derzeit nur einige Richtungen bezeichnen, nach denen sie nicht gemacht werden darf.

1. Das nächstliegendste ist die Annahme, daß ein Teil dieser Energie zu einer chemischen Zersetzung der photodynamischen Substanz geführt habe und auf diese die im Lichte erhöhte, resp. überhaupt erst auftretende Wirkung auf Zellen, Enzyme und Toxine zurückzuführen sei. Nun sind in der Tat nicht wenige der verwendeten Farbstoffe lichtunächt, d. h. sie bleichen ab, offenbar infolge chemischer Umwandlung. Diese Lichtempfindlichkeit ist indes doch bei den meisten nicht so groß, daß sie bei der verwendeten schwachen Lichtquelle (zerstreutes Tageslicht) während der Dauer der Versuche in Betracht käme. Andererseits zeigen auch viele Körper Photodynamie, welche keine Farbstoffe sind und von denen eine Zersetzung im Lichte nicht bekannt ist. Überhaupt wäre es doch sehr merkwürdig, daß bei allen diesen photodynamischen

1) E. Buckingham, Zeitschr. f. physikal. Chem. **14**, 129.

Substanzen der verschiedensten chemischen Konstitution so leicht chemische Umwandlung durch Lichtwirkung einträte und daß dann gerade immer Zellen, Enzyme und Toxine schädigende Zersetzungsprodukte auftreten sollten. Der z. T. schon in der ersten Mitteilung (1900) angeführte stringente Beweis, daß derartige chemische Vorgänge bei der photodynamischen Wirkung nicht im Spiele sind, ist der folgende: Lösungen vom Fluoresceïn, Eosin, Erythrosin, Acridin, Phosphin, Chinolinrot, Dichloranthracendisulfosäure etc. längere Zeit dem Lichte ausgesetzt und einige Zeit nachher erst im Dunkeln mit Paramäcien oder Enzymen zusammengebracht, verhalten sich nicht anders als im Dunkeln bereitete.

Wenn daraus der Schluß gezogen wird, daß die photodynamische Wirkung nicht auf einer chemischen Zersetzung der photodynamischen Substanz durch das Licht beruhen könne, so ist dadurch natürlich nicht ausgeschlossen, daß Veränderungen ganz anderer Art, die im Dunkeln alsbald wieder rückgängig werden, bzw. verschwinden, vielleicht eine Rolle spielen.

Eine Erklärung der photodynamischen Wirkung von fluorescierenden Körpern durch ihre chemische Umwandlung in giftige Substanzen, glaubte Ledoux-Lebard[1]) aus den Ergebnissen zweier hübsch erdachten Versuchsreihen, die er mit Eosin an Paramäcien anstellte, entnehmen zu dürfen. In der ersten setzte er im Dunkelzimmer Paramäcien einerseits einer vorher längere Zeit hindurch belichteten, andererseits einer nicht belichteten Eosinlösung zu und beobachtete, daß in der vorher belichteten Eosinlösung die Tiere früher zugrunde gingen, als in der nicht belichteten.

Als wir die Ledoux-Lebard'schen Versuche in sehr großem Umfange nachmachten, indem wir im Dunkeln frisch bereitete Lösungen zur Hälfte dem Lichte (Sonne) aussetzten, zur anderen Hälfte im Dunkeln beließen und dann nach Verlauf einiger Stunden im Dunkelzimmer beiden Lösungen, nachdem sie auf gleiche Temperatur gebracht waren, Paramäcien zusetzten, sahen wir, daß den Untersuchungen von Ledoux-Lebard, was die Fluoresceïngruppe anlangt, eine gewisse Richtigkeit nicht abzusprechen ist. Allerdings sind die Unterschiede viel weniger scharf, als sie Ledoux-Lebard angibt, und sehr oft mit Zahlen kaum ausdrückbar. Am deutlichsten erscheinen sie gleich beim Zusatz der Paramäcien, indem die Tiere in den vorher belichteten Lösungen nach kurzer Zeit Rollbewegungen zeigen, die aber später wiederum verschwinden, so daß dann kein wahrnehmbarer Unterschied zwischen den beiden Präparaten besteht. Diese anfängliche Schädigung der Tiere bringt es aber mit sich, daß schließlich der Tod der Tiere in der vorher belichteten Lösung früher eintritt, als der in der nicht belichteten. So

1) Annal. de l'Institut Pasteur 1902 Bd. 16 p. 387, Action de la lumière sur la toxicité de l'eosine.

sind in Uhrschälchen, die mit je 2 ccm Eosinlösung von der Konzentration 1 : 500, die teils vorher belichtet war (a-Schälchen), teils nicht belichtet war (b-Schälchen), und 0,2 ccm Paramäcienkultur beschickt waren, die Tiere in a nach 24 Stunden alle tot, die Tiere in b nur zur Hälfte. Die Erscheinung fehlt dagegen gänzlich bei Chinolinrot, Dichloranthracendisulfosäure, Chininum sulfuricum und Phenosafraninchlorid.

Wird die belichtete Eosinlösung einige Stunden im Dunkeln stehen gelassen und erst dann der Zusatz von Paramäcien gemacht, so tritt sie ebenfalls nicht mehr auf. Ebenso verschwindet sie bei der Abdampfung der belichteten Lösung und Wiederauflösung mit Wasser, wie Ledoux-Lebard gezeigt hat.

Es sei bei Anstellung derartiger Paramäcienversuche nochmals besonders darauf aufmerksam gemacht, daß die belichteten Lösungen vor dem Zusatze der Tiere genau auf die gleiche Temperatur der nicht belichteten zu bringen sind, zumal da bei der Belichtung Eosinlösungen sich höher temperieren als Wasser: Eosinlösung 1 : 1000 zeigte im Sonnenlichte (Januarsonne) nach 3 Stunden eine Temperatur von 26,4° C, die entsprechend gestellte Wassermenge eine solche von 24,2° C.

Wird diese Maßnahme nicht eingehalten, so ist die intensivere Wirkung der belichteten Lösung z. T. auf die höhere Temperatur zurückzuführen und dieser Umstand könnte die Ursache sein für die größere Differenz in der Wirkung belichteter und nicht belichteter Lösungen bei Ledoux-Lebard.

In der zweiten Versuchsreihe setzte Ledoux-Lebard im Dunkelzimmer vorher belichteten Lösungen derselben Konzentration eine verschieden große Anzahl von Paramäcien zu und beobachtete, daß die Paramäcien in den Schälchen, in denen viele dieser Tierchen enthalten waren, länger am Leben blieben, als in denen, die wenig enthielten.

Auch diese Angabe konnten wir im wesentlichen bestätigen:

8 Uhrschälchen werden mit je 2 ccm einer Eosinlösung 1 : 500 beschickt. Dann je zweien 0,1 ccm Paramäcienkultur + 0,9 ccm Brunnenwasser (Gläschen 1a und 1b), je zweien 0,3 ccm Paramäcienkultur + 0,7 ccm Brunnenwasser (Gläschen 2a und 2b), je zweien 0,5 ccm Paramäcienkultur + 0,5 ccm Brunnenwasser (Gläschen 3a und 3b), endlich je zweien 0,8 ccm Paramäcienkultur + 0,2 ccm Brunnenwasser (Gläschen 4a und 4b) zugegeben. Die a-Gläschen werden in zerstreutes Tageslicht, die b-Gläschen ins Dunkle gestellt.

Schälchen	a	b
1	+ nach $1^3/_4$ St.	$^1/_{10}$ + nach 24 St.
2	+ „ $1^3/_4$ „	$^1/_{10}$ + „ 24 „
3	+ „ $2^1/_4$ „	$^1/_{20}$ + „ 24 „
4	+ „ $2^1/_2$ „	$^1/_{20}$ + „ 24 „

Ledoux-Lebard schloß daraus, daß sich im ersteren Fall das gebildete Gift auf viele Tiere verteilt und dadurch auf das Einzelindividuum nicht die tödliche Giftmenge getroffen habe, während im letzteren Falle das nur auf wenig Individuen verteilte Gift für den Tod

der Tiere ausreichte. Gegen diese Annahme von Ledoux-Lebard spricht schon der Umstand, daß das gleiche auch im Hellen auftritt, daß also auch im Hellen in den Lösungen, die viele Paramäcien enthalten, die Tiere länger leben als in denen, die wenige enthalten. Dies ließe sich aber nicht erklären mit den Anschauungen Ledoux-Lebard's, wonach sich immer neue Giftmengen in den Lösungen während der Belichtung bilden nach dem Aufzehren des Giftes durch die Tiere. Der obige Versuch findet seine Erklärung vielmehr darin, daß die Tiere nicht alle zu gleicher Zeit sterben, sondern daß die schwächeren Tiere rascher zugrunde gehen. Nun nehmen die lebenden Tiere nur sehr wenig Eosin in ihr Inneres auf; im Momente des Absterbens aber färben sie sich sehr intensiv, wodurch die Konzentration der Lösung natürlich etwas abnimmt. Diese Konzentrationsabminderung aber ist genügend, die widerstandsfähigeren Tiere länger am Leben zu erhalten als in der anfänglich konzentrierten Lösung. Diese Anhäufung des Farbstoffes in den Paramäcien beim Absterben ist mikroskopisch leicht zu sehen.

Endlich spricht gegen die Auffassung von Ledoux-Lebard der negative Ausfall des von uns unternommenen Versuches, eine belichtete Eosinlösung im Dunkeln durch Paramäcienzusatz zu entgiften: 2 Uhrschälchen, von denen jedes mit 2 ccm einer Eosinlösung 1 : 1000 beschickt wurde und außerdem das eine mit 0,2 ccm Paramäcienkultur, das andere mit 0,2 ccm Brunnenwasser, standen so lange dem Lichte ausgesetzt, bis die Paramäcien in dem einen Schälchen tot waren. Dann wurden beide Lösungen ins Dunkle gebracht, centrifugiert und von jeder Lösung 1 ccm abgehoben und mit 0,1 ccm Paramäcienkultur versetzt. Nach der Auffassung Ledoux-Lebard's müßte in der Lösung, die anfänglich schon die Paramäcien enthielt, weniger Gift vorhanden sein, da die Paramäcien das Gift aufgezehrt hätten. Der Versuch fiel aber so aus, daß die Tiere im Dunkeln in den beiden Lösungen zu gleicher Zeit zugrunde gingen.

Alles zusammen ist die Ledoux-Lebard'sche Ansicht vom Entstehen eines Giftes durch chemische Umwandlung des fluorescierenden Stoffes nicht haltbar.

Dessen ungeachtet aber ist es möglich, daß in seinen Versuchen die ersten Ansätze zu einer Erklärung der photodynamischen Wirkung auf chemischen Wege enthalten sind, bei welcher der Sauerstoff eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Er sagt hierüber „Le contact de la solution avec l'air pur une large surface favorise l'apparition du pouvoir toxique. Celuici est faible lorsque la solution est contenue dans un tube fermé, effilé et rempli de liquide jusque dans l'effilure. Le vide incomplet obtenu à l'aide de la trompe diminue également la production de substance toxique, sous l'influence de la lumière."

Ledoux-Lebard scheint dabei nur an die Bildung eines toxischen Umwandlungsproduktes der photodynamischen Substanz durch Oxydation zu denken. Da diese nun nach unseren Erfahrungen wenig wahrscheinlich ist, muß an eine Beteiligung des Sauerstoffes in ganz anderer Weise gedacht werden, deren experimentelle Prüfung den Inhalt einer folgenden Mitteilung bilden soll.

2. Solange die photodynamische Erscheinung nur für Paramaecien und nur für wenige fluorescierende Substanzen bekannt war, konnte man weiter an die Möglichkeit denken, daß ein Teil der absorbierten Energie zur Erhöhung der Giftigkeit der photodynamischen Substanz als solcher verwendet werde. Nachdem aber erkannt wurde, daß diese Erscheinung auch auf Enzyme und Toxine in offenbar ursächlich ganz analoger Weise sich erstreckt, ist dieser Erklärungsmöglichkeit keine Bedeutung mehr beizulegen, denn der Versuch einer Erklärung muß umfassender Natur sein, d. h. auch auf diese letzteren Wirkungen sich erstrecken, und auf diese ist die Annahme einer Erhöhung der Giftigkeit im toxikologischen Sinne doch wohl nicht anwendbar. Überdies haben sich im Fortgang der Untersuchungen mehrere Tatsachen ergeben, welche mit Entschiedenheit dafür sprechen, daß diese Erklärung auch nur auf Paramäcien resp. Zellen angewendet nicht zulässig ist. Dieselben sind folgende:

a) Das lebhaft fluorescierende Aesculin ist selbst in Konzentrationen von 1 : 500 für Paramäcien im Dunkeln völlig ungiftig und zeigte in O. Raab's Versuchen auch im durch Kupfersulfat gesiebten Sonnenlichte keine photodynamische Wirkung. Daraus wurde der Schluß gezogen, daß ein fluorescierender Körper nur dann eine Lichtwirkung besitze, wenn er auch im Dunkeln giftig sei.

Bei Wiederholung dieser Versuche durch uns ergab sich, daß die Beobachtungen O. Raab's nicht absolut zutreffend sind, indem der Körper eine Spur von photodynamischer Wirkung erkennen läßt, immerhin eine auffallend geringe (Beleg Nr. 54). Ganz analog verhält sich das sehr schön fluorescierende Natronsalz der Fluorindindisulfosäure. Es ist selbst in Konzentration von 0,5 % auf Paramäcien im Dunkeln ohne Wirkung und zeigt auch keine deutlich bemerkbare im Lichte, wenigstens nicht im zerstreuten Tageslichte (Beleg Nr. 32). Die Lösung ist nun durch intensive blaue Farbe ausgezeichnet. Trotzdem ist in den Paramäcien, wenn sie aus der Lösung durch Abcentrifugieren isoliert und mehrmals mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen wurden, so daß die sie umgebende Flüssigkeit farblos ist, keine Spur von Blaufärbung zu erkennen. Der Farbstoff dringt also nicht in die Paramäcien ein, so daß vielleicht allein schon durch diesen Umstand die Unwirksamkeit des Körpers bedingt sein kann. Möglicherweise verhält es sich so auch beim Aesculin, über dessen osmotisches Verhalten zu Zellen sich wegen der Farblosigkeit seiner Lösung direkt nichts aussagen läßt. Wahrscheinlicher aber ist es, daß die Unwirksamkeit der Fluorindindisulfosäure und des Aesculins einen allgemeineren Grund hat. Denn diese Körper wirken, nach den bisher angestellten Untersuchungen, auch nicht auf Enzyme und Toxine. Hier kann das Nichteindringen wohl kaum eine Rolle spielen. Der Grund dürfte daher optischer Natur sein.

Vielleicht gibt eine Untersuchung über das Verhältnis von Absorption zum Fluorescenzvermögen Aufschluß.

b) Man könnte erwarten, daß, wenn das fluorescierende Aesculin deshalb nicht wirkt, weil es auch im Dunkeln so gut wie ungiftig ist, daß es dann doch wenigstens imstande sei, die Wirkung einer nicht photodynamischen, d. h. im Dunkeln und Hellen gleich giftigen Substanz bei Zutritt des Lichtes zu erhöhen. Der mit Morphin und Strychnin unter Zusatz von Aesculin an Paramäcien unternommene Versuch hat diese Erwartung nicht bestätigt. Die Resultate waren im Hellen und Dunkeln vollkommen gleich.

Morphinchlorid + 0,2 % Aesculin.

Konzentration des Morphins	Hell	Dunkel
1 : 100	die Hälfte tot nach 2 St., alle nach 24 St.	ebenso
1 : 200	die Hälfte tot nach 24 St.	„
1 : 300	alle lebend nach 24 St.	„
1 : 400	„	„
1 : 500	„	„

Strychninnitrat + 0,2 % Aesculin.

Konzentration des Strychnins	Hell	Dunkel
1 : 4000	alles tot nach $1\frac{1}{2}$ St.	ebenso
1 : 6000	die Hälfte tot nach 5 St., alle nach 12 St.	alle tot nach $5\frac{1}{2}$ St.
1 : 8000	alles noch lebend, aufgequollen u. nur mehr rollend n. 12 St., vollkommen tot n. 24 St.	ebenso
1 : 10000	alle tot nach 24 St.	„
1 : 20000	„	„

c) Wenn die photodynamische Wirkung in einer Steigerung der Giftigkeit bestände, möchte man ferner wohl auch erwarten, daß diese Steigerung bei allen Substanzen eine annähernd gleichmäßige sei. In Wirklichkeit finden sich aber die größten Verschiedenheiten. Bald ist die Wirksamkeit im Hellen gegenüber dem Dunkeln um das Doppelte, bald um das 100-, ja 1000fache gesteigert.

d) In dem schön violettblau fluorescierenden Natronsalz der Dichloranthracendisulfosäure wurde eine Substanz gefunden, welche für Paramäcien im Dunkeln ganz ungiftig ist, im Lichte aber sehr stark photodynamisch wirkt. Im Dunkeln nämlich leben Paramäcien unverändert 48 Stunden lang in Konzentrationen von 1 : 75, also in Lösungen von 1,33 %. Der Körper wirkt also nicht einmal so stark, wie eine anorganische Salzlösung. Paramäcien ertragen von Kochsalz eine Lösung von 0,30 % im Dunkeln und von 0,29 % im Hellen, d. h. sie leben in dieser Lösung über 24 Stunden. Für Natriumkarbonat, wasserfrei berechnet, sind die entsprechenden Zahlen 0,15 % und 0,14 %. Die Zahlen

sind im Hellen etwas kleiner als im Dunkeln, trotzdem sie im ersteren Falle unter Eisenoxydulvorlage gewonnen wurden, so daß es den Anschein gewinnt, als ob hier eine Andeutung von Photodynamie vorläge. Der Unterschied erklärt sich aber in genügender Weise dadurch, daß in diesen eben noch für gewisse Zeit ertragbaren Salzwirkungen sich im Hellen eine weitere Schädlichkeit, nämlich der Einfluß der „strahlenden Wärme" hinzugesellt, welche nur bezüglich des infraroten Teiles durch die gewählte Vorlage ausgeschaltet wurde. Trotzdem nun also das dichloranthracendisulfosaure Natron nicht einmal die gewöhnliche Salzwirkung zeigt, wirkt es im Hellen noch in ungemein großer Verdünnung. Eine solche von 1 : 1000000 z. B. tötet noch nach 24 Stunden (Beleg Nr. 18), womit dargetan ist, daß ein Körper im Dunkeln nicht giftig zu sein braucht, um im Hellen starke photodynamische Wirkung zu besitzen.

3. Beruht die photodynamische Wirkung auf Sensibilisierung? Die gewöhnlichen photographischen Bromsilbergelatineplatten sind bekanntlich nur für die stärker brechbaren Strahlen des Spektrums (Blau, Violett, und Ultraviolett) empfindlich. Erst bei sehr langer Belichtung kommen auch die links von der Frauenhofer'schen Linie F befindlichen gelbgrünen, gelben und roten Strahlen zur Wirkung. Nach den mit Prismenspektograph angestellten Messungen von Hans Lehmann wird bei zerstreutem Tageslicht die volle Wirkung bei Expositionsdauer von 10 Sekunden erreicht von ultraviolett bis F; bei Exposition von 10 Minuten reichte die Schwärzung bis zur Linie D; bei 20 Minuten bis zur Linie C. H. W. Vogel[1]) machte nun 1873 die Entdeckung, daß bei Gegenwart gewisser Farbstoffe Bromsilber auch für die weniger brechbaren Strahlen empfindlich ist und zwar für dasjenige Licht, welches der zugefügte Farbstoff absorbiert. Er bezeichnete diese auch heute noch nicht völlig aufgeklärte Erscheinung als Sensibilisierung und nannte die hierfür tauglichen Stoffe Sensibilisatoren. Seitdem spielen dieselben in der Photographie (Herstellung von orthochromatischen und panchromatischen Platten) eine wichtige Rolle.

Auf die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen dieser optischen Sensibilisierung und der photodynamischen Wirkung wurde bereits in der ersten Mitteilung (Münchener med. Wochenschrift 1900 Nr. 1) in bestimmter Weise hingewiesen. Nach Besprechung der biologischen Bedeutung der neuen Lichtwirkung wird mit folgendem Satze geschlossen: „Umgekehrt können sich vielleicht durch Einverleibung resp. Auftragung von gewissen fluorescierenden Stoffen bei Einwirkung des Lichtes auch thera-

1) Photographische Mitteilungen 9, S. 236.

peutisch verwendbare Wirkungen einstellen, so daß dann solche Stoffe z. B. in der Dermatologie eine ähnliche Wirkung finden würden, wie es in der Photographie empirisch schon seit ca. 10 Jahren mit dem Eosin und anderen fluorescierenden Farbstoffen als „Sensibilisatoren" der Fall ist."[1])

Die Frage, ob die photodynamische Wirkung der fluoreszierenden Substanzen und die Sensibilisierung identische Vorgänge sind. kann an den älteren Sensibilisatoren nicht entschieden werden, weil diese eben sämtlich fluorescieren. Verschiedene neuere, darunter die derzeit besten, besitzen glücklicherweise diese Eigenschaft nicht oder genauer gesagt, die Fluorescenz ist, wenn vorhanden, so minimal, daß sie sich mit Linse im Sonnenlicht nicht erkennen läßt.

Die mit diesen Sensibilisatoren an Paramäcien und Enzymen (Invertin) vorgenommene Untersuchung mußte daher die Frage zur Entscheidung bringen.

Versuche an Paramäcien.

Methylviolett, Fuchsin.

Sie haben keine erkennbare photodynamische Wirkung, Beleg Nr. 64 bis 67.

82. Alizarinblau S.

Dioxyanthrachinonchinolin-Natriumbisulfit.

Die braunen Lösungen werden nach dem Zusatz der Paramäcien infolge der alkalischen Reaktionen derselben blau.

Trüber Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 10 000	tot nach 10 Min.	ebenso
1 : 20 000	die Hälfte tot nach 8 St.	„
1 : 30 000	1/3 „ „ 8 „	„

1) Die wörtliche Citierung dieses Satzes ist notwendig, weil von G. Dreyer 1903 in der Dermatologischen Zeitschrift Bd. 10, S. 578 eine Mitteilung erschien unter dem Titel: Lichtbehandlung nach Sensibilisierung, in welcher den zeitlich mehrere Jahre vorausgegangenen Arbeiten des Münchener pharmakologischen Institutes über dieses Gebiet keine Erwähnung getan wird, so daß es dadurch den Anschein gewinnt, als ob die Mitteilung G. Dreyer's neu und originell wäre. Da dieser Versuch, die Entdeckung anderer sich selbst zuzuweisen, von A. Neißer und L. Halberstädter (Breslau), Deutsche med. Wochenschr. 1904 Nr. 8, Münchener med. Wochenschr. Nr. 14, eine Unterstützung erfuhr, mußte zur Wahrung der Priorität dagegen eingeschritten werden und wurde in denselben Wochenschriften S. 579 resp. 714 auseinandergesetzt, daß die Arbeit G. Dreyer's weder bezüglich der aufgefundenen Tatsachen noch bezüglich der Erklärung Neues von grundlegender Bedeutung enthalte.

83—85. Diazoschwarz, Glycinrot, Nigrosin.

Trüber Tag.

In Lösungen 1 : 1000 waren die Paramäcien im Hellen und Dunkeln lebend nach 24 St., ein Eindringen des Farbstoffes war nicht zu konstatieren.

86. Äthylrot (Miethe).

1. Versuch. Trüber Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 6000	sofort tot	ebenso
1 : 30 000	tot nach 5 Min.	„
1 : 60 000	rot gefärbt, rollend n. 1 St. tot nach 2 St.	„
1 : 100 000	„ „ 3 „	„
1 : 180 000	alle lebend nach 24 St.	„

2. Versuch. Heller Tag.

Konzentration	Hell	Dunkel
1 : 100 000	tot nach 1 St.	tot nach $1^1/_2$ St.
1 : 150 000	„ „ $1^1/_2$ „	„ „ 2 „
1 : 200 000	„ „ $1^1/_2$ „	„ „ $1^1/_2$ „
1 : 250 000	„ „ 4 „	$^3/_4$ „ „ 4 „
1 : 300 000	$^4/_5$ „ „ 5 „	$^3/_4$ „ „ 5 „
„	alle „ „ 6 „	fast alle „ 6 „
1 : 350 000	$^4/_5$ „ „ 5 „	$^2/_3$ „ „ 6 „
	alle „ „ 6 „	alle „ „ 7 „
1 : 400 000	lebend „ 24 „	die Hälfte tot nach 24 St.
	tot „ 36 „	alle „ „ 32 „
1 : 600 000	„	$^1/_3$ „ „ 24 „
		alle „ „ 32 „
1 : 800 000	alle lebend nach 48 St.	alle lebend „ 48 „

Invertinversuche.

Anordnung I.

	Dauer der Exposition in Stunden	Hell	Dunkel	Bemerkungen
Ohne Zusatz	8	+ 1° 25′	+ 1° 25′	
	22	— 0° 08′	— 0° 08′	
Diazoschwarz 0,01 %	8	+ 1° 25′	+ 1° 20′	
	22	— 0° 0′	— 0° 02′	
Nicrosin 0,01 %	8	+ 1° 12′	+ 1° 10′	
	22	— 0° 08′	— 0° 08′	
Äthylrot 0,02 %	8	+ 2° 10′	+ 2° 10′	Hemmt im Hellen wie im Dunkeln.
	22	+ 0° 50′	+ 0° 50′	
Ohne Zusatz	6	+ 0° 30′	+ 0° 33′	
	22	— 0° 29′	— 0° 30′	
Krystallviolett 0,05 %	8	+ 2° 28′	+ 2° 28′	Hemmt in dieser Konzentration im Hellen und Dunkeln.
	22	+ 2° 25′	+ 2° 25′	
„ 0,002 %	8	+ 1° 25′	+ 1° 25′	
	22	— 0° 05′	— 0° 06′	

Anordnung II.

	Dauer der Exposition in Stunden	Hell	Dunkel	Bemerkungen
Ohne Zusatz	33	+ 0° 53'	+ 0° 45'	Ohne Toluol.
Alizarinblau S bisulfit. 0,005 %	33	— 0° 10'	— 0° 12'	
Diazoschwarz 0,005 %	33	+ 0° 45'	+ 0° 25'	Ohne Toluol. Zur Klärung bei der Polarisation ziemlich viel Kohle nötig.
Glycinrot 0,005 %	33	+ 0° 10'	+ 0° 10'	"
Nigrosin 0,005 %	33	+ 0° 10'	0°	"
Ohne Zusatz	57	+ 1° 15'	+ 1° 10'	
Äthylrot 0,005 %	57	+ 1° 40'	+ 1° 20'	Hemmt im Hellen wie im Dunkeln.
Ohne Zusatz	9	+ 1° 0'	+ 1° 02'	Ohne Toluol.
	33	+ 0° 45'	+ 0° 45'	
Äthylrot 0,005 %	9	+ 1° 30'	+ 0° 58'	
	33	+ 1° 42'	+ 1° 23'	

Das Ergebnis dieser Versuche ist folgendes: Auf Paramäcien hatten Methylviolett, Fuchsin, Alizarinblau, Diazoschwarz, Glycinrot, Nigrosin und Äthylrot gar keine photodynamische Wirkung. Das gleiche ist für das Invertin der Fall. Da die untersuchten Substanzen zu den derzeit besten Sensibilisatoren gehören, müßte auch ihre photodynamische Wirkung eine hervorragend starke sein. Da dies nun ganz und gar nicht der Fall ist, läßt die aufgeworfene Frage nach dem derzeitigen Stande der Untersuchungen nur eine Beantwortung zu: Sensibilisierung und photodynamische Wirkung sind keine identischen Vorgänge. Die Eigenschaft der Sensibilisierung und photodynamischen Wirkung vereint, besitzen nur jene Stoffe, welche nicht bloß absorbieren, sondern auch fluorescieren.

Der Beweis, daß die photodynamische Wirkung mit optischer Sensibilisierung nichts zu tun hat, kann auch in umgekehrter Weise erbracht werden, durch den Nachweis, daß eine hervorragend starke photodynamisch wirksame Substanz keine sensibilisierende Wirkung hat. Eine solche ist das Natronsalz der Dichloranthracendisulfosäure. Ihre Prüfung als Sensibilisator wurde auf Veranlassung des einen von uns (T.) von Dr. Hans Lehmann vorgenommen.

Hochempfindliche Bromsilbergelatineplatten wurden in üblicher Weise mit dem Salze in Konzentration von 0,008 % und 0,016 % gebadet. Die Lösungen des Salzes zeigen in diesen Konzentrationen

starke Absorption von 255—275 $\mu\mu$. Bei Exposition im Eisenfunkenlicht resp. Kohlenbogenlicht in der Dauer von 1 resp. 3, 6, 24, 60 Sekunden, zeigte sich nun an dieser Stelle keine Spur von stärkerer Schwärzung, ein Beweis, daß die Substanz nicht sensibilisiert.

Gegen den Gebrauch der Bezeichnung Sensibilisierung, welche manchen zur Annahme verleitet hat, als ob damit etwas erklärt sei, spricht auch noch ein allgemeiner Grund. Die Physiker bezeichnen nach dem Vorgange von H. W. Vogel mit Sensibilisierung die gesteigerte Empfindlichkeit der photographischen Platte. Im Falle der Verwendung des Eosins z. B. die Steigerung der Wirksamkeit der grünen Strahlen derart, daß sie sich nun jener der brechbaren nähert. Wenn nun, um mit diesem Beispiele fortzufahren, die biologische Wirkung des Eosins im Lichte auch nur in einer Steigerung der Wirksamkeit der grünen Strahlen bestünde, müßten diese auch für sich allein Paramäcien und Fermente bei langer und intensiver Einwirkung zu vernichten imstande sein. Das ist aber keineswegs der Fall. Paramäcienkulturen durch Glaswolle filtriert, also klar, in 0,8 cm dicker Schichte zeigten sich unter Kupfersulfat-Pikrinsäurefiltern von früher erwähnter Anordnung oder einem Doppelfilter aus 1 cm dicker einprozentiger Chininbisulfatlösung und 3 cm konz. Kupfersulfatlösung, welche die grünen resp. gelbgrünen bis violetten Strahlen durchlassen, 14 Tage lang bei offenem Fenster täglich 5 Stunden der intensiven Mittagssonne ausgesetzt, nicht merkbar geschädigt. Dasselbe ist bei Invertinlösungen für die Dauer von 5 Tagen der Fall, solange dieselben sich eben auch im Dunkeln ohne stärkere Abnahme ihrer Wirksamkeit konservieren lassen. Ein Zusatz von Eosin 1:10000 resp. 1:100000 aber genügt, um sämtliche Tiere in 15 resp. 30 Minuten zu töten. Ähnliches leistet eine Eosinlösung 1:2000 bei Invertin. Bei dieser Sachlage kann von einer bloßen Steigerung der Lichtwirkung, also von einer Sensibilisierung in der von den Physikern gebrauchten Bedeutung des Wortes nicht mehr die Rede sein. Es ist offenbar eine ganz neue Wirkung, welche beim Zusatz des Eosins bzw. anderer analoger Stoffe zur Geltung kommt. Ist die photodynamische Substanz ungiftig, so tritt eine Schädigung der Organismen und Gewebszellen erst im Lichte auf; ist sie giftig, so addiert sich die photodynamische Wirkung zur Giftwirkung. Der Vorschlag des einen von uns (T.), diese Stoffe mit einem Namen zu bezeichnen: photodynamische d. h. im Lichte resp. bei Bestrahlung wirkend, ist daher durch-

aus gerechtfertigt. Er präjudiziert nichts und kann fallen gelassen werden, wenn der weitere Verlauf der Untersuchung die unzweifelhafte Berechtigung gibt, von Fluorescenzwirkung resp. Fluorescenztherapie zu sprechen.

Schließlich sei noch, um auch diese Seite der „Radiologie" zu berühren, an die ziemlich vergessene Untersuchung von Bence Jones „on the existence in the textures of animals of a fluorescent substance closely resembling quinine" erinnert,[1]) wonach es nicht unmöglich erscheint, daß ein Teil der Wirkung des Sonnen- und Bogenlichtes eine photodynamische ist.

1) Medical Times and Gazette 1866.

XXVII.

Über die Wirkung photodynamischer (fluorescierender) Substanzen auf Paramäcien und Enzyme bei Röntgen- und Radiumbestrahlung.

Von

A. Jodlbauer.

Diese Arbeit wurde auf Veranlassung Prof. v. Tappeiner's in der Absicht unternommen, zu erfahren, ob photodynamische Substanzen bei Zutritt von Radium- und Röntgenstrahlen auf Paramäcienkulturen und Enzymlösungen eine ähnliche Wirkung ausüben wie bei Bestrahlung mit gewöhnlichem Tageslicht.

1. Versuche mit Röntgenstrahlen.

Dieselben wurden in einem Kabinett für medizinische Röntgenphotographie mit Verwendung mehrerer großen Röhren angestellt. Die Entfernung der Objekte von der Röhre betrug 10 cm. Das Versuchsobjekt, das stets in einer nach oben offenen Glasschale aufgestellt war, befand sich zur Abhaltung der gewöhnlichen Lichtstrahlen unter einer Kapsel photographischen Papiers, während das Kontrollpräparat unter einer Bleikapsel war. Je 30 Sekunden lang wurde bestrahlt, dann eine Pause gemacht von $2^1/_2$ Minuten, und so fort bis zu 8 Stunden. Während der Pausen wurden die Papier- und Bleikapsel zur Vermeidung von schädlichen Temperatursteigerungen abgehoben. Das Zimmer war dabei vollkommen dunkel.

Paramäcien.

Zuerst wurde der Einfluß der Röntgenstrahlen als solcher auf Paramäcien festgestellt:

Eine Paramäcienkultur in Uhrschälchen zeigte nach 8stündiger Bestrahlung keine Veränderung. Die Tierchen bewegten sich lebhaft, ganz so wie im Kontrollschälchen. Auch nach 3 Wochen war in beiden Schälchen kein Unterschied wahrzunehmen.

In ganz analoger Weise verhielten sich die mit Eosin versetzten

Paramäcienkulturen. Die nach 8stündiger Bestrahlung im Dunkeln aufbewahrten Paramäcien mit Eosin 1 : 1200 gingen am 4. Tage gleichzeitig mit der nicht bestrahlten und ebenfalls im Dunkeln aufbewahrten Kultur an der Giftwirkung des Eosins zugrunde. In den Uhrgläsern mit Eosinzusatz 1 : 5000 waren die bestrahlte und die Kontrollkultur noch nach 10 Tagen am Leben.

Invertin.

10 ccm einer Invertinaufschwemmung von 1,2 % wurden nach 8stündiger Bestrahlung mit Wasser auf 100 ccm ergänzt und mit ebensoviel 10 % Rohrzuckerlösung versetzt. 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die anfängliche Drehung von + 3° 18′ war nach Ablauf dieser Zeit auf + 0° 58′ zurückgegangen, ebensoviel wie im Kontrollversuche, dessen Drehung nach derselben Zeit + 0° 59′ betrug. Die Wirksamkeit des Invertins war also durch die Röntgenbestrahlung nicht verändert worden. Die gleiche Invertinaufschwemmung gerade so lange bestrahlt und eine ebensolche nicht bestrahlt, ergaben nach Zuckerzusatz und 12stündiger Invertierung auch keine Drehungsdifferenz.

Ebenso war die Invertierung einer 4,5 % Rohrzuckerlösung, versetzt mit 0,06 Invertin, bei Gegenwart von 0,05 Eosin durch 6stündige Bestrahlung nicht gehemmt worden. Die Drehung betrug nach diesen 6 Stunden + 2 weiteren Stunden Stehens im Dunkeln + 0,08′. Diejenige der im Dunkeln unter Bleikapsel gerade solange gehaltenen Kontrollprobe ebensoviel.

2. Versuche mit Radium.

Hierzu diente ein Präparat von Radiumbromid von Prof. Giesel in Braunschweig im Gewichte von ca. 0,05, das uns von Herrn Prof. Walkhoff freundlichst zur Verfügung gestellt wurde und mit welchem Walkhoff bekanntlich als erster die Wirkungen auf tierisches Gewebe entdeckte. Alle Versuche geschahen im Dunkelzimmer.

Paramäcien.

1. Versuche im offenen Uhrschälchen gefüllt mit 2 ccm einer Eosinlösung 1 : 1000 + 3 Tropfen Paramäcienkultur. Die Radiumkapsel befand sich 3 cm über dem Flüssigkeitsspiegel. Die Bestrahlung dauerte ununterbrochen 24 Stunden. Unmittelbar hernach war keine Einwirkung zu erkennen und bei weiterer Aufbewahrung des vor Verdunstung geschützten Präparates im Dunkeln trat das Absterben der Paramäcien erst nach 3 Tagen ein, und zwar als Giftwirkung der Eosinlösung, da die Tiere im unbestrahlten andauernd im Dunkeln gehaltenen Kontrolluhrgläschen, zur selben Zeit starben.

2. In zwei analog behandelten Uhrgläschen, mit Eosinlösung 1 : 5000 + 3 Tropfen Paramäcienkultur beschickt, von denen eines 24 Stunden lang bestrahlt und beide dann im Dunkeln unter geeigneten Kulturbedingungen fortgehalten wurden, waren nach 20 Tagen lebende Paramäcien enthalten, im bestrahlten nicht weniger als im Kontrollglase. In einem Uhrschälchen

ohne Eosinzusatz, ebensolange bestrahlt, fanden sich nach 20 Tagen natürlich auch reichlich lebende Paramäcien.

3. Paramäcien im hängenden Tropfen in feuchter Kammer in Eosinlösung 1 : 1000 wurden 48 Stunden lang bestrahlt. Die Kapsel lag unmittelbar auf dem Deckglase. Die Tierchen waren nach dieser Zeit von unveränderter Lebhaftigkeit ihrer Bewegungen und gingen erst nach 5 Tagen zugrunde, zur selben Zeit, wie die nicht bestrahlten im Kontrollversuch.

Invertin.

1. Eine Invertinlösung von 0,12 % und eine ebensolche mit Zusatz von 0,05 % Eosin wurde 36 Stunden lang in offenen Schalen bestrahlt, sodann mit gleichen Teilen einer Rohrzuckerlösung von 10 % versetzt; nach 15 Stunden langem Stehen bei Zimmertemperatur wurde der Prozeß abgebrochen und die Drehung bestimmt. Sie betrug in der bestrahlten Lösung ohne Eosinzusatz $+ 1^{\circ} 27'$, in der bestrahlten Lösung mit Eosinzusatz $+ 0^{\circ} 56'$, in einer nicht bestrahlten, im übrigen analog behandelten Kontrollösung ohne Eosin $+ 1^{\circ} 20'$, mit Eosin $+ 0^{\circ} 52'$. Eine Wirkung auf das Invertin durch das Radium ist somit nicht zu erkennen. Das Zurückbleiben der bestrahlten Probe ohne Eosinzusatz erklärt sich aus der Förderung, welche das Eosin im Dunkeln auf den Intervierungsprozeß ausübte.

2. Eine Lösung von 4,5 % Rohrzucker mit 0,06 % Invertin und 0,05 Eosin wurde 9 Stunden lang bestrahlt und sodann analysiert. Das gleiche geschah mit einer im Dunkeln gehaltenen nicht bestrahlten ebensolchen Lösung und einer ebenso behandelten Rohrzuckerinvertinlösung ohne Eosinzusatz. Die Drehungen waren $+ 0^{\circ} 29'$, $+ 0^{\circ} 27'$, $+ 0^{\circ} 56'$. Also wiederum kein Einfluß der Bestrahlung.

Diastase.

Eine Diastaselösung von 0,1 % und eine ebensolche mit Zusatz von 0,05 % Eosin wurden 12 Stunden lang bestrahlt, sodann je 10 Teile derselben mit 90 Teilen Stärkelösung von 1 % versetzt. Das gleiche geschah mit einer unbestrahlt gebliebenen Diastaseeosinlösung analogen Prozentgehaltes. In allen dreien wurde sodann der Fortschritt der Stärkeumwandlung mittels Jodjodkaliumtüpfelprobe verfolgt: Die Zeiten, in denen das Erythrodextrin auftrat und das Amylodextrin verschwand, waren in allen drei Proben die gleichen. Letzteres war nach 5 Stunden eingetreten.

Das Ergebnis der Versuche ist, daß weder Röntgen- noch Radiumstrahlen einen Einfluß auf Paramäcien und Enzyme erkennen ließen. Die Paramäcien hatten unmittelbar nach der Bestrahlung die Lebhaftigkeit ihrer Bewegungen bewahrt und verhielten sich während der nächsten Wochen ebenso wie die Kontrolltiere. Die Wirksamkeit des Invertins und der Diastase hatte ebenfalls keine Einbuße erlitten.[1]) Ob eine solche etwa erst

1) Für Trypsin ist dies bereits von J. Danysz (Compt. rend. 137, 1296)

längere Zeit nach der Bestrahlung sich einstellt, wurde wegen der leichten Zersetzlichkeit dieser Enzyme nicht verfolgt. Es ist dies nicht sehr wahrscheinlich, da es sich hier ja nicht um Einwirkung auf Zellen, sondern auf „gelöste" Versuchsobjekte handelt.

Ob bei den Bestrahlungen eine fluorescierende Substanz (Eosin) zugegen war oder nicht, machte keinen Unterschied. Derartige Substanzen in Lösung werden eben von diesen Strahlenarten nicht erregt, wie man sich leicht überzeugen konnte und auch den Physikern schon bekannt ist. Ob bei sehr langer Behandlung mit Röntgen- oder Radiumstrahlen resp. Verwendung eines neueren Radiumspräparates ohne Glimmerbedeckung nicht doch ein Effekt zu erlangen wäre, bleibt dahingestellt. Die Versuche sind lediglich als orientierende zu betrachten. Nachdem sich ergeben hatte, daß eine Wirkung, welche jener der photodynamischen Substanzen im Lichte entspräche, bei ungefähr gleichlanger Einwirkungsdauer nicht zu erkennen ist, wurden sie abgebrochen, da der Zweck ihrer Vornahme erreicht war.

---

nach 14stündiger Radiumbestrahlung gefunden worden. Der Autor fand sogar etwas Zunahme der Wirksamkeit. Weitere Literaturangaben würden den kleinen Rahmen dieser Arbeit überschreiten.

XXVIII.

Aus der medizinischen Klinik in Greifswald.
Direktor: Prof. Dr. Moritz.

Untersuchungen über das „Binden der Glieder" (ausgedehnte Bier'sche Stauung) und die sog. „Autotransfusion" (ausgedehnte Esmarch'sche Blutleere) mit besonderer Berücksichtigung des Blutdrucks in den freien Gefäßprovinzen.

Von

Dr. med. W. Plaskuda,
Volontärassistent der Klinik.

(Mit 15 Kurven.)

Ein bereits dem Hippokrates bekanntes, von den alten Ärzten viel angewandtes Blutstillungsmittel ist das Binden oder die Ligatur der Glieder. Die Technik besteht darin, daß man an den Oberschenkeln und Oberarmen möglichst hoch oder in der Mitte der Glieder elastische Gummibinden oder Tücher so fest umlegt, daß der venöse Rückfluß des Blutes gehemmt wird, ohne daß der arterielle Zufluß im wesentlichen leidet. Man läßt gewöhnlich die Binden $^1/_2$—1 Stunde liegen und bindet entweder alle vier Extremitäten oder abwechselnd die Arme oder Beine ab. Die Lösung der Binden geschieht allmählich. Es wird auf diese Weise in den Gliedern eine venöse Stauung ganz wie die Bier'sche Stauung hervorgebracht, deren Technik genau dieselbe ist. Man kann vermuten, — dies hat bereits Virchow getan[1]) — daß hierbei der Blutdruck sinkt. Denn wenn in den Gliedern sich das Blut anstaut, so erhält zunächst das rechte Herz und damit der Lungenkreislauf und weiterhin der große Kreislauf weniger Blut als vorher. Ceteris paribus muß aber eine verminderte Füllung des Gefäßsystems mit einer Verminderung des Blutdrucks einhergehen.

1) S. Virchow's Handbuch der spez. Pathol. u. Therapie. Erlangen 1854 Bd. I p. 154.

Dies ist eine Wirkung, die bei Lungenblutungen, gegen die das Binden hauptsächlich angewandt wurde, erwünscht sein muß, da hierbei günstigere Bedingungen für eine Thrombusbildung entstehen.

Die heutigen Ärzte wenden das Verfahren nur wenig an. Einzelne Kliniker jedoch wie v. Düsch und Liebermeister berichten über günstige Erfolge bei schwerer Hämoptoe. Auch Gerhardt wandte das Binden vielfach an.

Das umgekehrte Verfahren ist die Esmarch'sche künstliche Blutleere. Dabei wird aus den Extremitäten herausgedrängtes Blut dem Kreislauf des Rumpfes zugeführt. Das Mittel spielt heute unter dem Namen der Autotransfusion in der Geburtshilfe zur Hebung der Circulation nach schweren Blutungen eine gewisse Rolle. Eingeführt ist es in die Therapie durch den Geburtshelfer P. Müller.[1]) Die neueren Autoren wie Ahlfeld, Runge, Olshausen, Veit erwähnen es in ihren Lehrbüchern, mahnen jedoch zur Vorsicht, da Gangrän der Glieder, sowie Lungenembolien mehrfach danach beobachtet wurden.

Der Rumpfkreislauf erhält mehr Blut, wenn man an den Extremitäten eine künstliche Blutleere bewirkt. Dies müßte also wieder ceteris paribus eine Erhöhung des Blutdrucks zur Folge haben analog der bei ausgedehnter Stauung angenommenen Erniedrigung desselben.

Auf Anregung des Herrn Prof. Dr. Moritz habe ich über das Binden der Glieder (ausgedehnte Bier'sche Stauung) sowie über die sog. Autotransfusion (ausgedehnte Esmarch'sche Blutleere) experimentelle Untersuchungen angestellt, die folgende Fragen beantworten sollten.

1. Wie groß sind die Blutmengen, die man durch beide Verfahren dem Kreislauf entziehen oder zuführen kann?

2. Wie verhält sich dabei der Blutdruck in den freien Gefäßprovinzen?

Bevor ich auf die Versuche eingehe, halte ich es nicht für uninteressant die geschichtliche Seite beider Verfahren etwas zu beleuchten, da sich hieraus manche Gesichtspunkte ergeben.

Die alten Ärzte von Hippokrates ab wandten das Binden der Glieder vielfach an bei verschiedenen Blutungen, besonders bei Lungen- und Nasenbluten. Weiter ausgebildet wurde das Verfahren durch Chrysippus und Erasistratus[2]) Galenus wandte ebenfalls das Mittel

1) S. Wiener med. Presse 1874 Nr. 8.

2) Zeitgenossen des Aristoteles.

viel an. Er und seine Nachfolger rechneten es wie das Schröpfen und den Aderlaß unter die sog. Revulsivmittel.[1])

Das Binden findet sich in der Folgezeit bei allen medizinischen Klassikern erwähnt und wurde zu allen Zeiten mehr oder weniger als Blutstillungsmittel angewandt, bis es im 19. Jahrhundert allmählich außer Gebrauch kam. Anfang der 80er Jahre wurde das Verfahren von Seiz[2]) experimentell geprüft und dann wieder empfohlen, ohne aber in der Praxis Eingang zu finden. In seiner Dissertation findet sich auch eine kurze geschichtliche Darstellung über die Ligatur, auf die ich hiermit hinweisen möchte. Berichtigen möchte ich jedoch die Behauptung von Seiz, daß im 17. und 18. Jahrhundert die Methode nicht mehr geübt worden sei. Das ist nicht der Fall. Sehr klare Vorschriften hierüber finden sich z. B. bei Boerhave. Er schreibt dem Binden der Glieder bei Blutungen verschiedener Art großen Nutzen zu. Er gibt die Vorschrift, die Binden abwechselnd an den Schenkeln und Oberarmen anzulegen und nach ca. $^1/_2$ Stunde allmählich zu lösen, um ein Absterben der betreffenden Teile zu verhindern. Er hält[3]) das Verfahren für sehr empfehlenswert, das sich leicht und bequem ausführen lasse. Man müsse aber ja den richtigen Grad der Zusammenschnürung abpassen und die Binden dürften nur so fest liegen, daß sie die oberflächlichen Venen komprimierten. Denn wenn die Binden zu fest lägen, so träte leicht das Gegenteil ein, indem die Arterien gedrückt und verhindert würden, sich zu entleeren, wodurch die Blutung stärker würde. Den Nutzen sieht er hauptsächlich in der Verminderung der Schnelligkeit des Blutstroms. Die an den abgebundenen Gliedmaßen entstehenden Veränderungen bestehen in Erweiterung und Anschwellung der Venen. Schließlich wird das ganze Glied dicker infolge der angestauten Flüssigkeit.

Es erhoben sich indessen auch Stimmen, die das Verfahren weniger billigten. Cullen[4]) z. B. hält den Gebrauch desselben für unsicher und mahnt ebenso wie Boerhave zur Vorsicht. Nach ihm wird das Mittel von den Ärzten des 18. Jahrhunderts nicht mehr so häufig angewandt. Er meint, wenn es auch gelänge den richtigen Grad der Zusammenschnürung hervorzubringen, so sei die Wirkung doch nur kurz. Außerdem könne die Blutung vermehrt werden, wenn die Ligaturen zu

---

1) Über die Theorie der Derivation und Revulsion s. Plascuda, Einige alte Behandlungsmethoden in moderner Beleuchtung. Diss. Greifswald 1903.

2) S. Seiz, Zur Therapie der Lungenblutung. Diss. Heidelberg 1886.

3) S. van Swieten, Commentaria in Boerhaves aphorismos de cognoscendis et curandis morbis. Leyden 1741—72 Bd. II p. 307 ff.

Quantum autem usum habeat lenis venarum in artubus compressio, ad minuendam velocitatem sanguinis per vasa moti, docent haemorrhagiae, quae pulcherrime talibus ligaturis compesci solent; dum sic retinetur in artubus magna satis sanguinis moles, atque ita minor pressio sit in soluta vasa, quae tunc solent contrahi; et postea, sensim solutis his ligaturis, non tam facile per contracta iam hiantium vasorum orificia sanguis exit .... Imo et totum membrum. si diutius duret haec compressio mole angebitur ob accumulata hic liquida.

4) S. Cullen, Anfangsgründe der prakt. Arzneykunst. Leipzig 1789 Bd. II p. 290 § 803.

fest seien und die Arterien komprimierten. Rust[1]) ist zwar der Ansicht, daß das Binden hilfreich sein könne, fordert aber ebenfalls zur Vorsicht auf. Die Technik des Bindens scheint fast durchweg so gehandhabt worden zu sein, daß entweder abwechselnd die Mitte der Oberarme oder der Oberschenkel oder alle 4 Extremitäten zugleich zusammengeschnürt wurden. Manche Ärzte banden freilich auch die Glieder an mehreren Stellen ab. Als eine Verkehrung der Methode[2]) muß die Vorschrift des alten Chirurgen Fabricius Hildanus angesehen werden, der die Finger band, oder von Roudelet, der die Testikel abzubinden empfahl.

Im 19. Jahrhundert wird das Binden nur mehr wenig gebraucht, findet jedoch fast in den meisten Sammelwerken der Pathologie und Therapie seine Erwähnung.

Canstatt[3]) ist ein Anhänger desselben. Bei ihm findet sich die Bemerkung, daß dadurch der Blutzufluß zu den inneren Organen so gehemmt werden könnte, daß bald Ohnmacht auftrete und die Blutung stände. Virchow[4]) erwähnt ebenfalls das Binden. Er ist der Meinung, daß man dadurch imstande sei den Blutdruck zu erniedrigen, indem die Blutmasse verkleinert würde. Um auch einige neuere Autoren anzuführen so ist nach der Ansicht von Cornet[5]) und Liebermeister[6]) die Ligatur dadurch wirksam, daß die Lungen blutärmer werden. Das Resultat soll identisch sein mit dem Aderlaß, der auch früher häufig gegen Lungenblutungen gebraucht wurde. Liebermeister erklärt wiederholt günstige Erfolge von der Stauung gesehen zu haben. Auch Eichhorst[7]) kennt den Gebrauch des Bindens. Er meint analog den genannten Autoren, daß der venöse Zufluß des Blutes zum Herzen gehindert werde und demzufolge der Druck zumal im Pulmonalarteriensystem sinke, wodurch günstigere Bedingungen für eine Thrombusbildung an der Stelle der Blutung zustande kämen. Im allgemeinen aber wird das Binden der Glieder von den heutigen Ärzten nur selten angewandt.

Eine viel kürzere Geschichte als die Aufstauung des Blutes in den Extremitäten, hat die Verdrängung desselben, die künstliche Blutleere. P. Müller[8]) war der erste, der die Esmarch'sche Blutleere zur Belebung der Anämie des Gehirns bei schweren Blutungen während der Geburt anzuwenden empfahl. Er sagt: „Sollte man nicht imstande sein bei einer akut Anämischen, wenn in allen vier Extremitäten die Blutleere künstlich hergestellt wird, dem Herzen eine solche Quantität Blut

1) S. Rust, Handb. d. prakt. Chirurgie. Berlin 1830—36 Bd. VIII p. 28 ff.

2) Cit. nach Seiz, l. c. p. 19.

3) Siehe spezielle Pathologie u. Therapie von Canstatt 1843 Bd. I. p. 136.

4) Siehe Virchow's Handbuch l. c. Bd. I p. 154.

5) Siehe Nothnagel, Spezielle Pathol. u. Therapie Bd. XIV, Tuberkulose von Cornet p. 564.

6) Siehe Ebstein u. Schwalbe, Handbuch der prakt. Medizin, Lungentuberkulose v. Liebermeister p. 390.

7) Siehe Eichhorst, Handbuch der spez. Pathol. u. Therapie 1895 Bd. I p. 430.

8) Siehe Wiener mediz. Presse 1874 Nr. 8.

zuzuführen, daß der beginnenden Lähmung Einhalt getan werden könnte?" Nußbaum[1]) tritt sehr für das Verfahren ein. Er gibt außerdem die Vorschrift, auch das im Abdomen befindliche Blut durch Massage herauszudrängen und dann den Bauch mit einem Steine oder schweren Buche zu belasten. Er nennt diese kombinierte Methode Autotransfusion und gibt an in einer Reihe schwerer Blutungen dadurch den Scheintod rasch beseitigt und das Bewußtsein wieder wachgerufen zu haben. Er will davon größere Erfolge gesehen haben wie nach der Transfusion. In der Geburtshilfe wird die Esmarch'sche Blutleere häufig angewandt. Um einige neuere Autoren anzuführen, so räumt Ahlfeld[2]) dem Verfahren unter den die akute Anämie bekämpfenden Mitteln einen Platz ein. Runge[3]) und Olshausen-Veit[4]) erwähnen die Autotransfusion ebenfalls. Beide Autoren äußern jedoch schwerwiegende Bedenken. Einmal sei bei zu fester Einwicklung das Verfahren schmerzhaft. Außerdem könnte, wenn die Binden zu lange lägen, sich Gangrän einstellen. Ferner könnten sich Thrombosen bilden und eventuell zu Lungenembolie Veranlassung geben. Todesfälle durch Lungenembolie sind nach Runge danach schon beobachtet. Ein weiteres Bedenken ist von Bradley[5]) ausgesprochen worden. Er ist der Ansicht, die Überfüllung des Kreislaufes bei bereits geschwächten Patienten, die außerdem ein geschwächtes Herz hätten, könne schädlich sein.

Zur Bestimmung der Blutmengen, die in den Extremitäten durch Abbinden zurückgehalten oder aus ihnen durch Einwicklung entfernt werden können, führte ich Versuche aus, die auf dem Prinzip der Wasserverdrängung beruhen. Dies ist, wie ich nachträglich sehe, bereits von Gröbenschütz[6]) bei einem einzelnen Versuche durchgeführt worden. Er hat den Oberarm eines kräftigen jungen Mannes bis 3 cm unterhalb der Condylen mit einer elastischen Binde eingewickelt und dann in ein bis zum Rande gefülltes Wassergefäß stecken lassen. Er berechnet die Differenz des übergelaufenen Wassers, nachdem er zuerst den Arm uneingewickelt hatte hineinstecken lassen, auf 120 ccm.

Die Versuchsanordnung bei meinen Versuchen war folgende. Ich bediente mich eines 80 cm hohen Blechkastens, der durch eiserne Bänder verstärkt war, so daß er sich unter dem Wasserdruck nicht ausbuchtete. Derselbe hatte in seinem unteren Teile einen Querschnitt annähernd von der Form eines länglichen Recht-

1) Siehe Therapeut. Monatshefte 1887.
2) Siehe Ahlfeld, Lehrb. d. Geburtshilfe 1898 p. 453.
3) Siehe Runge, Lehrbuch der Geburtshilfe, Berlin 1901 p. 496.
4) Siehe Olshausen-Veit, Lehrb. der Geburtshilfe 12. A. p. 776.
5) Siehe British Medical Journal 1874 Mai p. 577.
6) Siehe Gröbenschütz, Über Esmarch's künstliche Blutleere. Diss. Berlin 1874 Nr. 12.

eckes, so daß der Fuß gut in denselben hineinpaßte. Oben besaß der Kasten einen runden Aufsatz, der sich der Form des Oberschenkels anpaßte und im Umfang nur wenig größer als ein solcher war. Auf diese Weise wurde erreicht, daß schon relativ kleine Volumverdrängungen in dem Kasten große Niveaudifferenzen der Flüssigkeit am oberen Teile verursachten. Die Extremitäten, deren Volumszu- oder -abnahme gemessen werden sollte, wurden vor Anlegung der Binden bis zu einer bestimmten, an der Extremität angebrachten Marke in den mit Wasser von 32—34° C gefüllten Kasten hineingesteckt. Es wurde dabei ein gewisses Quantum Wasser aus dem Kasten verdrängt. Nun wurde der Kasten mit der restierenden Wassermenge gewogen. Alsdann wurde je nachdem die Stauungsbinde an der Extremität angelegt und bis zur Erzielung einer genügenden Stauung liegen gelassen, oder es wurde die Extremität mit einer langen Gummibinde von der Peripherie nach dem Centrum hin eingeschnürt. Hierauf wurde die Extremität wiederum bis zu derselben Stelle in den Kasten hineingesteckt. War nun durch Stauung die Extremität voluminöser geworden, so floß abermals Wasser aus dem Kasten heraus. Hatte sie durch künstliche Blutleere an Volumen eingebüßt, so mußte Wasser zugefüllt werden, bis der Wasserspiegel wieder mit dem oberen Rande des Kastens abschnitt. Die Füllungsdifferenz des Kastens wurde durch abermalige Wägung bestimmt. Selbstverständlich mußte in dem Falle der künstlichen Blutleere das Volumen der zum Einwickeln benutzten Binde eigens bestimmt und in Rechnung gebracht werden. Die Versuche wurden sehr vorsichtig angestellt, um Fehler möglichst zu vermeiden. Es wurde darauf gesehen, daß die Versuchspersonen ihre Glieder im Wasser absolut ruhig hielten. Andernfalls wird leicht zu viel Wasser aus dem Gefäß herausgeschwemmt. Auch wurden die Glieder gehörig abtropfen gelassen. Die nicht vermeidbaren Fehler schätze ich pro Versuch auf ca. $\pm 20-30$ ccm. Sie kommen für das Gesamtresultat nicht in Betracht.

Es wurden folgende Versuche angestellt.

A. Stauung der Glieder.

a) Versuche am Bein.

Versuch I. Mann, 22 Jahre, mittelgroß, muskulös. Stauung unter dem Trochanter $^1/_2$ Stunde lang. Volumszunahme 230 ccm.

Versuch II. Mann, 30 Jahre, 165 cm groß, mittelmäßige Muskulatur. Stauung unter dem Trochanter 25 Minuten lang. Dabei Zunahme des

Umfangs am Unterschenkel um 1,5, am Oberschenkel um 1 cm. Volumszunahme 260 ccm.

Versuch III. Mann, 180 cm groß, muskulös, 40 Jahre alt. Stauung unter dem Trochanter 30 Minuten lang. Das Bein sehr kräftig gestaut, blaurot, vorspringende Venen am Fußrücken. Umfang am Unterschenkel um 3 cm vergrößert. Volumszunahme 425 ccm.

b) Versuche am Arm.

Versuch IV. Mann, 17 Jahre, Stauung oberhalb der Mitte des Oberarms 30 Minuten lang. Umfangszunahme am Oberarm 2 cm, am Unterarm 1 cm, Volumszunahme 177 cm.

Versuch V. Mann (derselbe wie in Versuch II). Stauung oberhalb der Mitte des Oberarms 25 Minuten lang. Umfangszunahme am Oberarm 2 cm, am Unterarm 1,5 cm, Volumszunahme 240 ccm.

Versuch VI. Mann, 170 cm groß, muskulös, Stauung am Oberarm 15 Minuten lang. Umfangszunahme Oberarm 1 cm, Unterarm 1,5 cm, Volumszunahme 160 ccm.

B. Künstliche Blutleere.

a) Versuche am Bein.

Versuch VII. Mann, 28 Jahre. Volumsabnahme des Beines 482 ccm.

Versuch VIII. Mann (derselbe wie in Versuch VI). Volumsabnahme des Beines 345 ccm.

b) Versuche am Arm.

Versuch IX. Mann (derselbe wie in Versuch II und V). Volumsabnahme des Arms 240 ccm.

Versuch X. Mann (derselbe wie in Versuch VII). Volumsabnahme des Arms 192 ccm.

Die mitgeteilten Versuche zeigen, daß es immerhin ziemlich bedeutende Flüssigkeitsmengen sind, die sich auf die angegebene Weise in den Extremitäten aufstauen oder aus ihnen verdrängen lassen. Bei einem kräftigen Manne dürften dieselben bei Heranziehung aller 4 Extremitäten $^3/_4$—$^5/_4$ l betragen. In der Hauptsache wird es sich dabei um Blut handeln, wenn natürlich auch eine gewisse Beteiligung von Lymphflüssigkeit anzunehmen ist. Wie groß letztere sei, entzieht sich der Feststellung.

War somit ein nicht unbedeutender Einfluß sowohl der Stauung als der künstlichen Blutleere der Extremitäten auf die Blutverteilung im Körper zahlenmäßig festgestellt, so war nunmehr zu untersuchen, ob und welche Einwirkung diese veränderte Blutverteilung auf den Blutdruck in den freien Gefäßprovinzen habe.

In dieser Richtung liegen noch kaum Angaben in der Literatur

vor. Seiz[1]) suchte den Einfluß des Bindens der Glieder auf den Blutdruck durch Kontrolle der Herztöne zu ermitteln. Er nahm an, daß Aufstauen des Blutes in den Extremitäten zunächst zu verminderter Füllung des Lungenkreislaufes und damit zu Abschwächung des 2. Pulmonaltones führen würde. Eine solche Abschwächung glaubte er nun tatsächlich in seinen Versuchen zu finden. Er schloß hieraus auf eine Erniedrigung des Druckes auch im großen Kreislauf, zumal er bei seinen Pulskurven während der Stauung auch die Rückstoßelevation stärker werden sah.

Bier[2]) maß bei einem mittelkräftigen Manne, dem er an beiden Oberschenkeln eine ziemlich erhebliche Stauung anlegte, vor und nach dieser den Blutdruck am Arme mit dem Riva-Rocci-schen Apparat. Der Druck war beide Male gleich. In Selbstversuchen mit Stauung an beiden Oberschenkeln fand Bier[3]) Vertiefung der Atmung, Beschleunigung des Pulses, ferner Gefühl des Blutmangels im Kopfe, Unvermögen zu denken, Blutdruckbestimmungen wurden nicht gemacht. Buttermann[4]) wies nach, daß nach Aderlaß stets eine Blutdrucksenkung und zwar proportional der Größe desselben auftritt. Nach Blutentziehungen von durchschnittlich 200 ccm Blut sank der Druck um ca. 18 mm Quecksilber und blieb manchmal noch längere Zeit danach niedrig.

Ich habe zunächst die Angabe von Seiz nachgeprüft, wobei die Auskultation der Herztöne auch von Herrn Prof. Moritz ausgeführt wurde. Wir haben ein deutliches Resultat im Sinne von Seiz nicht erhalten, vielmehr den Eindruck bekommen, daß hinsichtlich kleiner Unterschiede die Schätzung der Intensität der Herztöne mit bloßem Ohre eine sehr unsichere Sache sei.

Versuch XI. L., Mann, 27 Jahre, Herz und Lungen ohne abnormen Befund. Vor dem Versuch die zweiten Töne an der Basis beiderseits etwa gleich stark. Starke Stauung an allen 4 Extremitäten. Auskultation 3 Minuten, 13 Minuten und 23 Minuten nach Anlegen der Binden. Kein Unterschied in der Stärke der zweiten Töne. Nach Abnahme der Binden derselbe Befund. Puls während der Stauung auf 100 gestiegen, fällt nach derselben wieder auf 71 ab.

Versuch XII. Sch., Mann, 30 Jahre, Herz und Lungen gesund. Die zweiten Töne an der Herzbasis ziemlich laut, gleich stark. Ziemlich kräftige Stauung an allen 4 Extremitäten. 2, 9, 12, 19 Minuten nach

1) Dissert. l. c.

2) Mitteilungen aus dem Grenzgeb. der inn. Med. u. Chirurg. 1900 Bd. VII p. 343.

3) Hyperämie als Heilmittel, Leipzig 1903 S. 66.

4) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 1902.

Anlegen der Binden keine Änderung im Auskultationsbefund. Während der Stauung Ansteigen des Pulses bis 104.

Versuch XIII. G., 27 Jahre, Ekzem, sonst gesund. Zweite Töne an der Herzbasis annähernd gleich stark. Kräftige Stauung an 4 Extremitäten. Unmittelbar danach kein Unterschied in der Stärke der Töne. 6 Minuten und ebenso 24 Minuten nach der Stauung zweiter Pulmonalton vielleicht etwas schwächer geworden als der zweite Aortenton. Während der Stauung Ansteigen des Pulses von 60 auf 92.

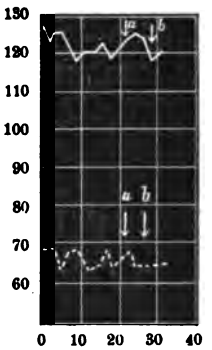
Ein objektiver Maßstab zur Beurteilung der Wirkung des Bindens der Glieder oder der künstlichen Blutleere auf den Blutdruck kann nur durch direkte Druckmessungen gewonnen werden. Es wurde zu diesen der Apparat von Riva-Rocci verwendet, und zwar, da es nur auf Vergleichswerte ankam, mit der ursprünglichen schmäleren, nicht mit der breiten von Recklinghausen angegebenen Manschette. Mit letzterer bekommt man bekanntlich etwas niedrigere absolute Druckwerte, die dem wahren Innendrucke der Arterie sehr angenähert sind. Bei dem großen Einflusse, den psychische Erregungen auf Steigerung des Blutdruckes haben, mußte mit großer Vorsicht vorgegangen werden. Es wurden, mit wenigen besonders verzeichneten Ausnahmen, nur möglichst ruhige, besonnene Leute mit geringfügigen Affektionen ausgewählt. Dieselben wurden an die Manipulationen mit dem Blutdruckapparat meist erst Tage oder Stunden vorher zu gewöhnen gesucht. Die Versuche wurden in ruhigem Raume möglichst allein vorgenommen. Die Stauung war durchweg eine mittelstarke bis starke. An den Beinen ist es nicht ganz leicht, den richtigen Grad der Stauung zu erzielen, da die Kontrolle des Pulses hier schwierig ist. Die Binden müssen ziemlich fest angelegt werden. An den Armen ist die Stauung leichter vorzunehmen. Der Radialpuls muß immer deutlich zu fühlen bleiben. Über den Grad der Stauung kann man durch Umfangsmessungen der Extremitäten ein Urteil gewinnen. Umfangszunahmen um 1—2 cm sind bei guter Stauung an Armen wie Beinen das gewöhnliche. Einmal wurde am Unterschenkel 3 cm Zunahme festgestellt. Die verwendeten Gummibinden waren ca. 6 cm breit und wurden möglichst hoch am Oberarm resp. Oberschenkel angelegt. Wichtig für ein reines Resultat ist, daß die Binden keine wesentlichen unangenehmen Empfindungen verursachen. Anderenfalls können hierdurch Drucksteigerungen hervorgerufen werden.

In den meisten Versuchen wurde die Stauung an beiden Beinen und einem Arm angelegt. Ein Arm mußte zur Druckmessung frei bleiben.

Auf den Kurven der folgenden Versuche bedeuten die Abscissenzahlen die Versuchszeit in Minuten, die Zahlen der Ordinate für die Druckkurve Millimeter Quecksilber, für die Kurve des Pulses die Frequenz in einer Minute.

Versuch XIV. Binden der Fußgelenke ohne Stauung.

Kurve 1.

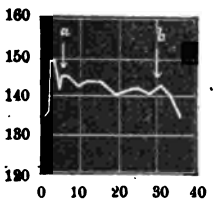


——— Blutdruck in mm Hg
····· Pulsfrequenz in der Min.
a. Binden beider Fußgelenke
b. Binden eines Armes.

Versuchsperson von Versuch XVII. Feste Umschnürung bloß der Fußgelenke, dann auch des rechten Oberarms, um festzustellen, ob das Binden als solches, unabhängig von der Stauung, einen Einfluß habe. Weder Blutdruck noch Puls werden beeinflußt.

Versuch XV. Stauung an einem Arm.

Kurve 2.

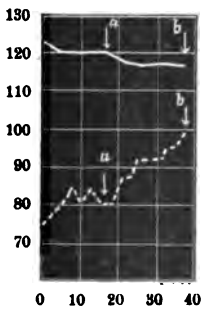


——— Blutdruck in mm Hg
a. Anlegen } der Binde.
b. Lösen }

Knabe, 15 Jahre, Rekonvalescent von Ischias. Stauung am linken Oberarm. Kein deutlicher Einfluß auf den Blutdruck.

Versuch XVI. Stauung an beiden Beinen.

Kurve 3.

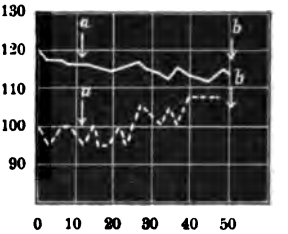


——— Blutdruck in mm Hg
····· Pulsfrequenz in der Min.
a. Anlegen } der Binden.
b. Lösen }

Knabe, 14 Jahre, Nasenleiden, sonst gesund, Stauung nicht sehr kräftig, kein sicherer Einfluß auf den Blutdruck, Steigerung der Pulsfrequenz.

Versuch XVII. Stauung an beiden Beinen.

Kurve 4.

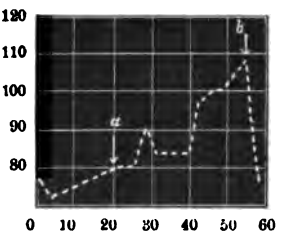


——— Blutdruck in mm Hg
..... Pulsfrequenz in der Min.
a. Anlegen } der Binden.
b. Lösen }

Mann, 20 Jahre, pleuritische Schwarte, sonst gesund, kräftige Stauung an beiden Oberschenkeln. Blutdruck kaum beeinflußt, Pulsfrequenz mäßig gesteigert.

Versuch XVIII. Stauung an beiden Armen und Beinen.

Kurve 5.

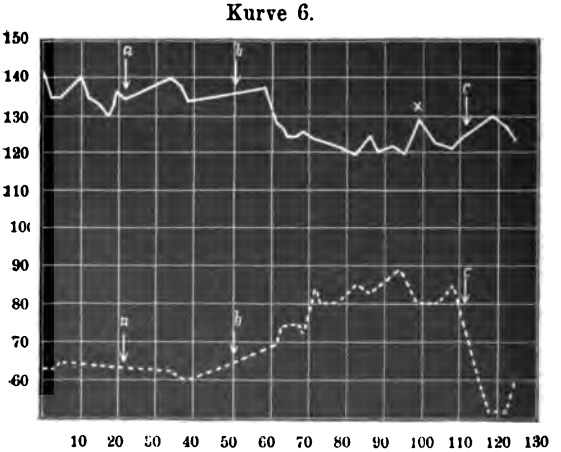


..... Pulsfrequenz in der Min.
a. Anlegen } der Binden.
b. Lösen }

Mann, 17 Jahre, Rekonvalescent von akuter Bronchitis, sonst gesund. Kräftige Stauung an allen 4 Extremitäten. Der Versuch zeigt, daß im Verlauf der Stauung die Pulsfrequenz erheblich ansteigt und nach deren Aufhebung alsbald wieder absinkt.

Versuch XIX. Stauung an beiden Beinen und einem Arm.

Kurve 6.

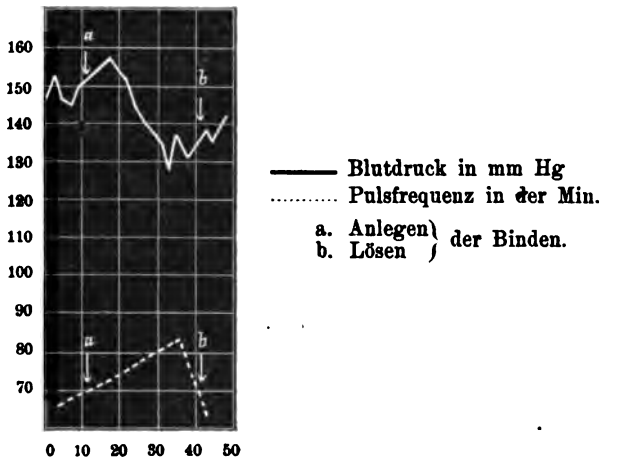


——— Blutdruck in mm Hg
..... Pulsfrequenz in der Min.
a. Anlegen der Binden
b. Stärkeres Anziehen der Binden.
c. Lösen der Binden
x. Eine Binde drückt, wird gelockert.

Mann, abgelaufener Gelenkrheumatismus. Anfangs kein Einfluß des Bindens auf Blutdruck und Pulsfrequenz. Erst nach Verstärken der Stauung tritt ein solcher hervor. Eine vorübergehende Steigerung des Blutdruckes bei x ist wahrscheinlich auf schmerzhaften Druck einer Binde zu beziehen.

Versuch XX. Stauung an beiden Beinen und einem Arm.

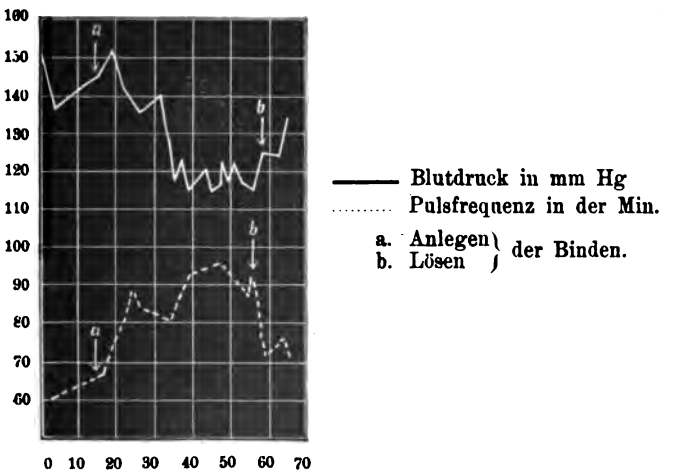
Kurve 7.



Mann, 38 Jahre, postdiphtherische Lähmung. Nach kurzer anfänglicher Steigerung sinkt der Blutdruck während der Stauung ab, die Pulsfrequenz steigt.

Versuch XXI. Stauung an beiden Beinen und einem Arm.

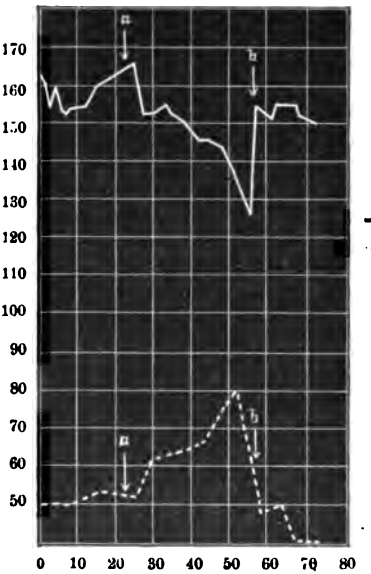
Kurve 8.



Mann, 20 Jahre, Ekzem, sonst gesund. Unter dem Einfluß der Stauung Absinken des Blutdrucks, Steigerung der Pulsfrequenz.

Versuch XXII. Stauung an beiden Beinen und einem Arm. Collaps.

Kurve 9.



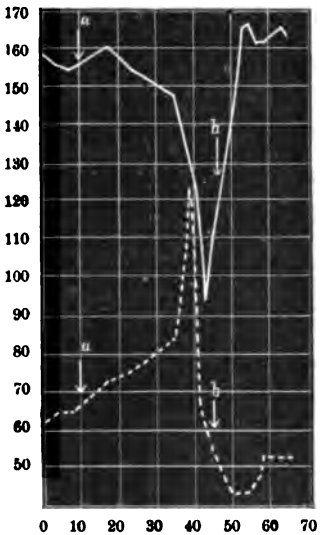
——— Blutdruck in mm Hg
..... Pulsfrequenz in der Min.
a. Anlegen } der Binden.
b. Lösen }

Kräftiger Mann, 38 Jahre, Lumbago, sonst gesund. Während der Stauung Sinken des Druckes, Steigerung der Pulsfrequenz. Ca. 30 Minuten nach Beginn der Stauung Zeichen eines Collapses, Übelkeit, Brechneigung, starker Schweißausbruch, Blässe des Gesichtes, Puls klein und weich. Plötzliches stärkeres Absinken des Blutdruckes. Nach Lösen der Binden rasche Erholung.

Versuch XXIII. Stauung an beiden Beinen und einem Arm. Collaps (s. Kurve 10).

Mann, 26 Jahre, kräftig, völlig gesund. Der Blutdruck wurde vor Beginn der Stauung 1 Stunde lang gemessen. Anfangs 170, fiel er bei ruhigem Liegen des Mannes bis auf 158. Nach Beginn der Stauung während 25 Minuten geringes Absinken des Druckes unter mäßiger Steigerung der Pulsfrequenz. Dann plötzliches Abstürzen des Blutdruckes um über 50 mm Hg und Emporschnellen der Pulsfrequenz um über 40 Schläge. Dabei Übelkeit, Schwindelgefühl, auffallende Blässe des Gesichts, Schweißausbruch. Noch während des Collapses sinkt der Puls wieder stark ab. Nach Lösen der Binden rasches Wiederansteigen des Druckes auf höhere als die Anfangswerte.

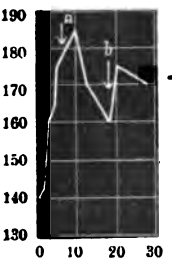
Kurve 10.



——— Blutdruck in mm Hg
..... Pulsfrequenz in der Min.
a. Anlegen } der Binden.
b. Lösen }

Versuch XXIV. Stauung zunächst an einem Arm, dann an beiden Beinen.

Kurve 11.



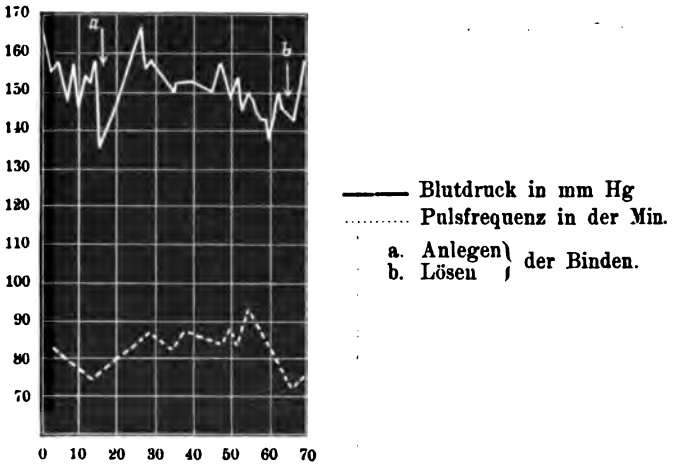
——— Blutdruck in mm Hg
a. Anlegen der Binde am Arm
b. Anlegen der Binden an den Beinen.

Mann, 24 Jahre, sehr nervös, leicht erregbar. Der vor der Stauung, offenbar infolge Erregung, hoch ansteigende Druck sinkt während der Stauung etwas, aber nicht bis zur Norm ab.

Versuch XXV. Stauung an beiden Beinen und einem Arm bei einem Kranken mit Hämoptoe (s. Kurve 12).

Apotheker, 27 Jahre, Hämoptoe an mehreren Tagen hintereinander. Die Stauung hat keine deutliche Minderung des Druckes zur Folge. Auch klinisch kein Erfolg. Patient ist sehr nervös. Hierauf sind die starken Druckschwankungen wohl zu beziehen.

Kurve 12.



Die vorstehend beschriebenen Versuche lehren uns, daß es tatsächlich durch eine genügend kräftige und ausgedehnte Stauung gelingt, den Blutdruck um etwa 20 mm, d. i. um ca. 14 % herabzusetzen. Die Stauung muß hierzu aber an drei Gliedern, besser wohl noch an vieren, angelegt werden. Abbinden nur einer oder zweier Extremitäten hat eine ungenügende Wirkung. Daß der blutdruckmindernde Einfluß rein mechanisch, durch geringere Füllung der freien Gefäßprovinzen, zu erklären ist, ist nicht völlig sicher. Es ließe sich auch vorstellen, daß von den unter erhöhtem Drucke stehenden Gefäßen der gestauten Extremitäten aus eine reflektorische depressorische Wirkung auf die freien Gefäßprovinzen ausgeübt würde. Vielleicht kombinieren sich beide Faktoren. Durchaus den Eindruck einer Nervenwirkung machte das zweimal beobachtete plötzliche rapide Absinken des Blutdrucks, das mit den Erscheinungen des Collapses einherging (Vers. XXII und XXIII). Diese nicht sicher vermeidbare Komplikation des Abbindens der Glieder, die ein recht bedrohliches Aussehen annehmen kann, nötigt dazu, die Stauung fortwährend zu überwachen. Ein weiteres Moment, das eine sichere Dosierung des Verfahrens erschwert, ist eine abnorme psychische Erregbarkeit des Kranken (Versuch XXIV und XXV). Sie kann die druckmindernde Wirkung der Stauung paralysieren oder in ihr Gegenteil verkehren. Auch schmerzhafte Empfindungen durch die Binden können Drucksteigerungen herbeiführen. Im ganzen möchten wir uns nach unseren Versuchen aber doch dahin äußern, daß die vorsichtige Anwendung des Bindens der

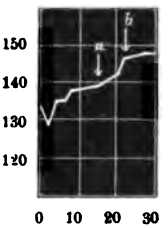
Glieder in Fällen von Blutungen einer rationellen Basis nicht entbehrt.

Eine regelmäßige Begleiterscheinung einer wirksamen Stauung ist eine Beschleunigung des Pulses um 20—25 Schläge. Man wird dieselbe geradezu als Maßstab für eine genügende Wirkung der Stauung benutzen können.

Es erübrigt nun noch, über die Versuche zu berichten, in denen wir den Einfluß künstlicher Blutleere der Extremitäten auf den Blutdruck untersuchten.

Versuch XXVI. Künstliche Blutleere beider Beine.

Kurve 13.

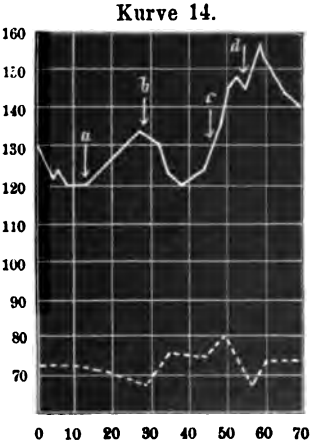


——— Blutdruck in mm Hg
a. Einwicklung des linken Beines
b. „ „ rechten „

Knabe, 16 Jahre, gesund. Der Druck steigt während der Blutleere in mäßigem Grade an.

Versuch XXVII. Künstliche Blutleere in beiden Beinen und einem Arm.

Kurve 14.



——— Blutdruck in mm Hg
..... Pulsfrequenz in der Min.

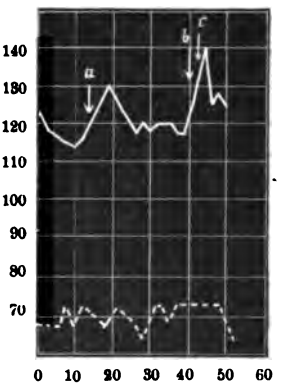
Zwischen a. und b. Einwickeln der Extremitäten. Bei c. Beginn schmerzhafter Empfindungen durch die Binden. Bei der Abnahme der Binden.

Knabe, 15 Jahre, gesund. Der Blutdruck steigt, während die Binden liegen, nicht unerheblich an. Es fällt die Hauptsteigerung allerdings mit schmerzhaften Empfindungen durch die Binden zusammen. Nach

Lösen der Binden tritt eine reaktive Hyperämie der Extremitäten unter anfänglicher weiterer Drucksteigerung ein.

Versuch XXVIII. Künstliche Blutleere in beiden Beinen und einem Arm.

Kurve 15.



——— Blutdruck in mm Hg
..... Pulsfrequenz in der Min.
a. Beginn der Einwicklung
b. Beginn von Parästhesien
c. Lösen der Binden.

Mann, 20 Jahre, pleuritische Schwarte, sonst gesund. Die Einwicklung der Extremitäten ohne Einfluß auf den Blutdruck bis auf die letzten Minuten, wo Parästhesien auftreten. Hier geringe Drucksteigerung. Nach Lösen der Binden reaktive Hyperämie mit weiterer Steigerung des Druckes.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß bei ausgedehnter künstlicher Blutleere der Extremitäten eine Drucksteigerung in den freien Gefäßprovinzen auftreten kann, deren mechanische Entstehung durch Blutverdrängung allerdings nicht sicher ist. Wahrscheinlich beteiligen sich an der Druckerhöhung reflektorische nervöse Einflüsse, die auf Reizung ensibler Nerven durch den Bindendruck und die Blutleere zurückzuführen sind.

Immerhin kann die Tatsache der Druckerhöhung, gleichgültig wie sie entsteht, für die therapeutische Berechtigung der „Autotransfusion" bei Blutverlusten herangezogen werden. Aber auch wenn eine solche Druckerhöhung sich nicht fände, würde doch nach Blutverlusten von der von uns zahlenmäßig festgestellten starken Verdrängung von Blut aus den Extremitäten in die Gefäßgebiete des Rumpfes und Kopfes theoretisch ein Nutzen erwartet werden können. Die von mehreren Seiten gegen die Autotransfusion erhobenen Bedenken wurden oben erwähnt. Sie scheinen uns nicht einwandsfrei. Doch liegt ihre Diskussion im einzelnen nicht im Plane dieser Mitteilung.

Zum Schlusse fasse ich die gewonnenen Resultate nochmals kurz zusammen.

1. Durch Abbindung oder Einwicklung der Extremitäten mittels Gummibinden lassen sich dem Kreislauf des Rumpfes und Kopfes ziemlich erhebliche Blutmengen entziehen resp. zuführen. Sie betragen bei Einbeziehung aller Extremitäten $^3/_4$—$^5/_4$ l.

2. Starke Stauung an 3 Extremitäten (mehr wohl noch an 4) setzt den Blutdruck um ca. 20 mm Hg (= ca. 14 %) herab. Bei „nervösen“ Personen ist diese Wirkung unsicher. Gelegentlich kommt es aber auch unter plötzlichem, noch weit stärkerem Druckabfall zu collapsartigen Zuständen. Dieselben gehen auf Lösen der Binden allerdings rasch vorüber.

3. Bei künstlicher Blutleere mehrerer Extremitäten kommt es zu Blutdrucksteigerungen, die indessen mehr auf nervösen als mechanischen Einflüssen zu beruhen scheinen.

XXIX.

Aus der medizinischen Klinik in Greifswald.
(Direktor: Prof. Moritz.)

Über Theocinvergiftung.

Von

Eduard Allard,

Assistenzarzt der Klinik.

Nachdem Dreser auf der Naturforscherversammlung in Karlsbad seine Untersuchungen über die Theocindiurese mitgeteilt hatte, fand das Mittel rasch Eingang in die Therapie. Die Veröffentlichungen von Minkowski (1), Meinertz (2), Schlesinger (3), Heß (4), Döring (5), Kramer (6), Stein (7), Streit (8), Stroß (9), Rattner (10) die und letzten von Sigel (11), sowie von Alkan und Arnheim (12) rühmen sämtlich das Theocin als ein Mittel, das auch in Fällen, in denen auf andere Weise Diurese nicht mehr oder nur ungenügend zu erzielen war, in der Regel noch eine über Erwarten gute Wirkung ausübte. Diese zahlreichen Berichte geben zugleich ein Bild von der wachsenden Verbreitung des neuen Mittels. An unangenehmen Nebenwirkungen sahen alle Autoren Übelkeit und Erbrechen. Störungen von seiten des Nervensystems beobachteten Schlesinger und Stroß in je zwei Fällen, auf die wir noch zurückkommen müssen.

Auch auf unserer Klinik ist das Theocin in den letzten Monaten mehrfach angewandt worden und zwar mit demselben günstigen Effekt auf die Diurese, wie er in den genannten Veröffentlichungen hervorgehoben wurde. Der Zweck dieser Mitteilung ist es daher nicht, die unbestrittene Wirksamkeit des Theocins wiederum zu konstatieren. Wohl aber glauben wir über zwei jüngst beobachtete Fälle berichten zu müssen, die das Theocin als ein gelegentlich recht gefährliches Mittel erscheinen lassen.

I. Fall. Kutscher M., 52 Jahre. Seit 1892 Beschwerden seitens des Herzens, etwas Atemnot und Herzklopfen, die sich mit den Jahren

steigerten. Mai 1901 zum ersten Male Ödem der Beine und Ascites. Er wurde vom 26. Juni bis 30. Juli und 28. September bis 10. Dezember 1901 in der hiesigen Klinik behandelt und gebessert entlassen. Am 14. Dezember 1903 erneute Aufnahme: Hochgradige Dyspnöe; starke Cyanose. Großer Ascites, Ödem der Beine, des Scrotums und der Lendengegend. Herzdämpfung von der rechten Parasternallinie bis ein Querfinger außerhalb der linken Mamillarlinie. Spitzenstoß V. Intercostalraum von Mamillarlinie bis vordere Axillarlinie fühlbar. An Spitze und Mitralis sausendes systolisches Geräusch, über Aorta und Pulmonalis erste Töne nicht hörbar, zweite Töne accentuiert. Bronchit. catarrh. Durchfälle. Im Urin Eiweiß und spärliche granulierte Cylinder.

Unter Behandlung mit Kampfer, später Digitalis wechselte in den nächsten Tagen der Zustand des Pat. zwischen Zeiten erträglicheren Befindens und Stunden, in denen er bei elendestem Puls stark dyspnoisch, sehr unruhig und zeitweise benommen war. Am 16. Dezember wurde der Ascites punktiert. In den folgenden Tagen floß aus der offen gelassenen Punktionsöffnung noch reichlich Ascitesflüssigkeit nach. Am 19. Dezember bekam Pat., von dort ausgehend, ein leichtes Erysipel, das bis zum 23. Dezember zur Heilung kam. Bei Behandlung mit Digitalis, Coffein, zuweilen Kampfer leidliches Allgemeinbefinden, geringer Rückgang der Ödeme; die Diurese stieg auf 800—900 ccm täglich. Puls wurde regelmäßiger und gleichmäßiger. Am 14. Dezember hatte Pat. 0,3 g Theocin bekommen; es wurde ihm danach übel; deshalb wurde das Mittel ausgesetzt. Am 29. Dezember abermals 0,3 g Theocin; wiederum Übelkeit, weswegen der Pat. eine weitere Dosis nicht erhielt. Urinmenge am 29. Dezember 1000 ccm. Am 30. bekam Pat., der sich vorher in dem erträglichen Zustande der letzten Tage befunden hatte, nachmittags plötzlich epileptiforme Krämpfe. Dabei waren die Bulbi nach links gewendet, vor dem Munde stand Schaum; Pat. bewußtlos. Die epileptiformen Krämpfe dauerten etwa 5 Minuten; 10 Minuten später Exitus. Die Sektion ergab: Sklerose der Coronararterien, die zum teilweisen Verschluß derselben geführt hatte. Fibröse Entartung der Herzmuskulatur. Sehr starke Dilatation des linken Ventrikels. Stauungslungen mit hämorrhagischen Infarkten. Beiderseitige Pleuraverwachsungen. Stauungsleber, -milz und -nieren. Blutungen in der Magenschleimhaut. Die Gehirnsektion unterblieb.

II. Fall. Arbeiter W., 59 Jahre. Seit 3 Jahren Klagen über Luftmangel und Herzklopfen. War deshalb wiederholt in der hiesigen Klinik. Vorletzte Aufnahme am 1. September 1903 mit ausgesprochenen Erscheinungen der Herzinsufficienz. Am 24. September wesentlich gebessert entlassen. Am 29. Dezember 1903 erneute Aufnahme. Starke Dyspnöe. Ödeme der unteren Extremitäten, Ascites. Puls kaum fühlbar, unregelmäßig. Im Urin Eiweiß und reichliche hyaline, spärliche granulierte Cylinder. Urinmenge soll in den letzten Tagen sehr gering gewesen sein. Bekommt sofort Injektion von Kampfer, ferner Digitalis und 2 × 0,3 g Theocin. Die Urinmenge bis 30. morgens 900 ccm. Allgemeinbefinden besser. Am 30. Dezember 3 × 0,3 g Theocin. Im

Laufe dieses Tages war die Urinmenge sehr reichlich, die am folgenden Morgen gemessene Menge betrug 2500 ccm. Die Ödeme der Beine verschwanden zusehends, so daß abends nur noch mäßige Schwellung der Knöchelgegend bestand; dabei die Herzaktion kräftiger, das Allgemeinbefinden gut. In der Nacht zum 31. Dezember bekam Pat. plötzlich epileptiforme Krämpfe, zunächst der linken Körperhälfte, später auch der rechten. Die Bulbi waren bald nach links bald nach rechts gewendet. Die Pupillen mittelweit, ohne Reaktion. Schaum vor dem Munde. Cheyne-Stokes'sches Atmen. Puls nicht fühlbar. Pat. bewußtlos. Nach 2 Stunden Nachlassen der Krämpfe. Pat. blieb bewußtlos, Atmung und Puls wie vorher. Nach Aderlaß und subcutaner Infusion physiologischer Kochsalzlösung vorübergehende Besserung des Pulses, geringere Cyanose. Am 31. Dezember vormittags 11½ Uhr Exitus.

Sektionsbefund: Hypertrophie und Erweiterung des rechten und hauptsächlich des linken Ventrikels. Lungenemphysem. Atelektase des rechten und linken Unterlappens. Infarkt in der rechten Lunge. Flüssigkeitsansammlung in der Brust- und Bauchhöhle und im Herzbeutel. Ödem der unteren Extremitäten. Herdweise Entzündung des Nierenparenchyms. Fettinfiltration der Leber und interstitielle Entzündung. Schleimhautgeschwüre mit Blutungen in der Magenschleimhaut. Hirnödem.

Der unter den geschilderten Krampferscheinungen bald nacheinander erfolgte Tod dieser beiden Patienten war um so auffallender, als sowohl das erträglichere Allgemeinbefinden derselben, wie die Zeichen objektiver Besserung einen solchen Ausgang zur Zeit nicht vermuten ließen. Daß beide Patienten auf die Dauer nicht zu retten waren, darüber dürfte ein Zweifel nicht bestehen. Besonders bei dem ersten war auf alle Falle ein baldiges Ende vorauszusehen. Wenn wir also in diesem Falle kein großes Gewicht darauf legen wollen, daß die Situation bis kurz vor dem Tode im ganzen sich gebessert hatte, so scheint uns aber doch das Auftreten der Krämpfe sehr auffällig, da für dieselben im sonstigen Krankheitsbilde eine genügende Erklärung fehlte.

In dem zweiten Fall dagegen war die subjektive und objektive Besserung unter der angewandten Therapie geradezu auffallend gewesen. Am Abend vor dem Exitus war bei reichlicher Diurese die Herzaktion kräftiger, das Allgemeinbefinden gut, die Dyspnoë verschwunden, ebenso die Ödeme der Beine bis auf eine geringe Schwellung der Knöchelgegend zurückgegangen. Danach war an einen nahen Tod des Patienten nicht zu denken. Und auch hier dann wieder die auffälligen Erscheinungen epileptiformer Krämpfe und Bewußtlosigkeit, die zum Tode überleiteten. Die ja zunächst liegende Annahme eines urämischen Anfalles wurde durch die

Sektion nicht gestützt. Wir hatten eine vorgeschrittene Nephritis mit weitgehender Zerstörung funktionellen Gewebes erwartet und waren erstaunt, nur bei mikroskopischer Untersuchung eine herdweise parenchymatöse und mäßig interstitielle Entzündung zu finden. Makroskopisch waren an den Nieren die geringen Veränderungen kaum zu erkennen. Nun hat Bartels[1]) zwar urämische Erscheinungen auftreten sehen, wenn künstlich, mittels Schwitz- oder Abführkuren eine plötzliche Resorption hydropischer Ergüsse herbeigeführt wurde. Er teilt einen solchen Fall mit, bei dem noch während des Schwitzens nach einem heißen Bade die urämischen Krämpfe ausbrachen. Der Kranke überstand dieselben, war am folgenden Tage abgeschwollen und hatte eine reichliche Diurese.

Auch in unserem Falle war die starke Abschwellung der Beine während des 30. Dezember sehr auffallend. Aber sie ging alsbald Hand in Hand mit einer ganz außergewöhnlichen Harnabsonderung, die doch entgiftend wirken mußte, während in der Beobachtung von Bartels die Krämpfe sich einstellten, ehe es noch zu einer Steigerung der Diurese gekommen war. In unserem ersten Falle vollends war von einer raschen Resorption hydropischer Ergüsse überhaupt nicht die Rede. Angesichts dieser Sachlage und unter Berücksichtigung aller begleitenden Umstände mußten wir zu dem Schlusse kommen, daß das Theocin die Krämpfe verursacht habe. Noch zu Lebzeiten des zweiten Patienten war uns diese Vermutung im Hinblick auf die von Schlesinger[2]) veröffentlichten Fälle gekommen.

Ein Kranker Schlesinger's mit universellem Hydrops (Vitium cordis ohne Erkrankung der Nieren) bekam am 2. Tage der Darreichung von Theocin (5 × 0,2 g pro die) allgemeine Konvulsionen vom Charakter der epileptischen mit Bewußtseinsverlust von mehreren Minuten Dauer. Am nächsten Tage (bei Fortgebrauch des Theocins) Wiederholung des gleichen Anfalls. Nach Aussetzen des Theocins bis zu dem mehrere Wochen später erfolgenden Exitus kein neuer Anfall. Fast zur selben Zeit beobachtete Schlesinger bei einer Kranken mit Vitium cordis ohne Erkrankung der Nieren nach Gebrauch von 5 × 0,2 g Theocin einen ganz analogen Anfall; auch hier kein neuer Anfall nachdem das Mittel ausgesetzt war. Diurese in beiden Fällen an den Tagen mit Konvulsionen eine ziemlich hohe (über 3 resp. 2 l). Zwei ähnliche Fälle sind auch von Stroß[3]) beschrieben. Ein Kranker mit Coronarsklerose und stenokardischen Anfällen wurde am vierten Tage der Theocindar-

1) Ziemßen's Handbuch 9. Bd I. Teil S. 122 f.
2) Therap. d. Gegenwart 1903. März.
3) Wien. klin. Rundschau 1903. Ref. Therap. Mon. 1903. Juli.

reichung von epileptiformen Konvulsionen befallen. Bei dem zweiten Kranken mit Coronarsklerose und Aorteninsufficienz kam es am sechsten Tage nach dem Theocingebrauch und nachdem das Mittel schon zwei Tage ausgesetzt war, unter Cheyne-Stockes'schem Atmen zu epileptiformen Krämpfen. Der Verf. läßt es zweifelhaft, ob das Theocin die Ursache derselben gewesen sei.

Während nun in den Fällen von Schlesinger und Stroß die Vergiftungen günstig abliefen, endeten unsere beiden Fälle tödlich, obwohl die gegebenen Dosen keineswegs hohe, sondern durchaus die üblichen waren. Im ersten Falle wurden nur 0,6 g und zwar je 0,3 g in Abstand von 14 Tagen, im zweiten 1,5 g in 2 Tagen gegeben.

Die Sektion ergab keinen Befund, den man speziell für das Auftreten der Krämpfe hätte verantwortlich machen können.

In unserem zweiten Falle, der die Krampferscheinungen am ausgesprochensten gezeigt hatte — im ersten Falle unterblieb leider die Gehirnsektion — fand sich nur das bekanntlich uncharakteristische Hirnödem.

Dagegen lieferte die Obduktion in unseren beiden Fällen einen bemerkenswerten Befund an der Magenschleimhaut, der eine Erklärung für die appetitstörende und brechenerregende Wirkung des Theocins liefern zu können scheint, von der die Autoren fast übereinstimmend berichten. In unserem Fall M. fanden sich in der Magenschleimhaut zahlreiche punktförmige Blutungen. Im Falle W. wies die Magenschleimhaut überall hämorrhagische Flecken auf. Über die ganze Schleimhaut verteilt fanden sich außerdem kleine oberflächliche Geschwürchen vor, die etwa Linsengröße und eine unregelmäßige Form hatten und von einem meist hochroten Infiltrationshof umgeben waren. Im Darm fanden sich dagegen keine Geschwüre, was, nebenbei gesagt, gegen eine urämische Provenienz der Magenerosionen anzuführen ist, falls man an eine solche denken wollte.

Da eine sonstige Erklärung für diese Veränderungen in der Magenschleimhaut fehlte, so mußte sich die Frage nach einem Zusammenhang derselben mit dem verabreichten Theocin aufdrängen. Wir schritten daher zu einer experimentellen Untersuchung über derartige Nebenwirkungen des Mittels, zunächst an Hunden, später an Kaninchen und Katzen. Über deren Ergebnisse soll in folgendem kurz berichtet werden.

Versuch I. Hund. 19,8 kg Gewicht. Bekommt Theocin, teilweise in Wasser gelöst, per Schlundsonde in den Magen.

7. Februar 1904. Dosis von 2 g auf einmal. Bald nach Eingabe Brechreiz; wird durch Hochhalten des Kopfes zunächst am Erbrechen gehindert. Nach wenigen Stunden Erbrechen. Frißt am Abend wieder.

9. Februar 1904. 5 g. Wiederholtes Erbrechen; verweigert die Nahrung; macht einen matten kranken Eindruck.

11. Februar 1904. 5 g um 8 Uhr morgens. Erbricht wiederholt; frißt nicht; ist teilnahmslos. Wird nachmittags tot im Stall gefunden. Der nach rechts gedrehte Kopf, nach links gedrehte Körper, die starr ausgestreckten Beine, der Opisthotonus lassen vorausgegangene Krämpfe als wahrscheinlich annehmen.

Die gegebene Dosis betrug 10 g in 5 Tagen, im ganzen ca. 0,5 g pro kg Körpergewicht.

Sektionsergebnis: Starke Hyperämie der inneren Organe. Trübe Schwellung der Herzmuskulatur. Subendokardiale Blutungen. Zahlreiche Blutungen und hämorrhagische Erosionen der Magenschleimhaut.

Versuch II. Hund. 19,2 kg Gewicht. Theocin per Schlundsonde.

15. Februar 1904. 1,5 g. Brechreiz.

16. Februar 1904. 2 g. Öfteres Erbrechen schleimiger Massen. Frißt nicht mehr.

17. Februar 1904. 2 g. Erbrechen. Fängt nach einiger Zeit an, beim Gehen zu taumeln. Nach 3 Stunden Laufkrämpfe, im Anschluß daran tonische Krämpfe der Beine, Opisthotonus, konjugierte Deviation der Augen nach links; Schaum vor dem Maul. Nach 15 Minuten Exitus.

Die gegebene Dosis betrug 5,5 g in 3 Tagen, also ca. 0,29 g pro kg Körpergewicht.

Sektionsergebnis: Hochgradige Hyperämie der inneren Organe. Subendokardiale Blutungen. Trübe Schwellung der Herzmuskulatur. Zahlreiche Blutungen und hämorrhagische Erosionen der Magenschleimhaut. Auffallende Trockenheit der Skelettmuskulatur. Gehirn ohne Befund.

Versuch III. Hund. 18,5 kg Gewicht. Theocin per Schlundsonde.

21. Februar 1904. 2 g Theocin. Erbrechen.

23. Februar 1904. 1 g Theocin. Keine Symptome.

24. Februar 1903. 2 g. Anscheinend heftige Bauchschmerzen. Der Hund wird sich oft klagend flach mit dem Bauch auf den Boden und bleibt dann mit weit ausgestreckten Beinen lange liegen. Erbrechen.

25.—29. Februar. Täglich 1 g. Jedesmal Erbrechen. Schmerzanfälle, wie am 24. Februar.

1. März. 2 g. Dieselben Symptome; dazu heftiges Zittern, Schreckhaftigkeit.

2. März. 2 g. Anfänglich wie vorher. Dann taumelnder Gang. Starkes Zittern. Fällt oft zu Boden. Schließlich Krampfanfälle, Streckkrämpfe in den Beinen, Opisthotonus, Schaum vor dem Maul. Exitus.

Die Dosis war hier 14 g in 11 Tagen, also ca. 0,76 g pro kg Körpergewicht. Leider konnte bei diesem Tier das frühzeitige Erbrechen nicht verhindert werden.

Sektionsergebnis: Starke Hyperämie der inneren Organe. Fleckige Degeneration der Herzmuskulatur. Subendokardiale Blutungen. Trübe Schwellung der Nierenrinde. Im Magen mäßig zahlreiche Schleimhautblutungen; nur eine Erosion.

Die auffallend starke Hyperämie der inneren Organe, sowie die Veränderungen der Herzmuskulatur in allen Fällen und das Aussehen der Nierenrinde bei dem letzten Hunde veranlaßte mich, bei den folgenden Versuchen, die an Kaninchen angestellt wurden, diesen Organen mehr Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Versuch IV. Kaninchen. 2030 g Gewicht. Bekommt Theocin per Sonde in den Magen.

6.—8. März. 0,5 g täglich. Keine besonderen Symptome.

9. März. Morgens tot im Käfig gefunden.

Theocindosis 1,5 g in 3 Tagen, also ca. 0,75 g pro kg Körpergewicht.

Sektionsergebnis: Starke Hyperämie der Organe. Subendokardiale Blutungen. Im Magen keine Blutungen. Die mikroskopische Untersuchung ergibt trübe Schwellung und Zerfall der Herzmuskelfasern. Starke Degeneration des Nierenparenchyms, besonders der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen, geringere der geraden.

Versuch V. Kaninchen. 2350 g Gewicht. Theocin subcutan.

6. März 0,1 g. 7. und 8. März, 10. und 11. März, 15., 18., 19., 20., 22. und 23. März je 0,2 g. Das Tier zeigt bis zum 23. keine besonderen Symptome, frißt auch wie gewöhnlich.

Am 23. März zeigt es 4 Stunden nach der Injektion eine erhöhte Reflexerregbarkeit. Es sitzt unbeweglich da, erschrickt jedoch beim geringsten Geräusch, bekommt beim Betasten Zuckungen in den Beinen. Schließlich Streckkrämpfe in den Beinen mit Opisthotonus. Liegt beim Nachlassen derselben unbeweglich auf dem Boden. Auf den Rücken gelegt, versucht es, sich umzuwälzen. Dabei erneuter Krampfanfall. Nach 3 Minuten Exitus. Die Dosis betrug 2,1 g in 17 Tagen, also pro kg Körpergewicht ca. 0,89 g.

Sektionsergebnis: Die gleiche Hyperämie der inneren Organe. Subendokardiale Blutungen. Blutungen und Erosionen der Magenschleimhaut. Trübe Schwellung der Herzmuskulatur. In den Nieren fand sich mikroskopisch bei hochgradiger Hyperämie der Nierenrinde, besonders der Glomeruli, starke körnige Trübung und Zerfall der Epithelien der gewundenen, weniger der geraden Harnkanälchen. Außerdem trübe Schwellung der Magenschleimhaut.

Versuch IV. Kaninchen. 1700 g Gewicht. Bekommt Diuretin in den Magen, um die Wirkung dieses Mittels mit der des Theocins zu vergleichen.

3. und 4. März, 6.—8. März, 10., 11. und 13. März zu 0.5 g Diuretin = ca. 2,0 g pro kg Körpergewicht.

Das Tier wurde am Tage nach der letzten Dosis tot aufgefunden.

Es hatte während der Behandlung keine auffallenden Symptome gezeigt, abgesehen von einer ganz extremen Abmagerung. Es wog tot nur noch 1100 g. Bei der Sektion wurde makroskopisch nichts Abnormes gefunden.

Versuch VII. Katze. 1000 g Gewicht. Theocin in den Magen. 18. März 0,1 g, 19. und 20. März 0,2 g. 22. März 0,3 g.

Das Tier zeigt am Abend des 22. nur auffallendes Zittern in dem ausgestreckten Schwanz. Sonst keine Symptome. Wird am 23. März morgens tot aufgefunden. Der Kopf ist zur Seite gedreht; das Maul mit Schaum bedeckt.

Die Dosis betrug 0,8 g in 5 Tagen = 0,8 pro kg Körpergewicht.

Sektion: Hyperämie der inneren Organe. Mäßige trübe Schwellung der Herzmuskelfasern. Mäßige trübe Schwellung der Harnkanälchenepithelien. Trübe Schwellung der Magenschleimhaut; in dieser eine Blutung. An einzelnen Stellen starker Zerfall der Leberzellen.

Versuch VIII. Katze. 1500 g. Bekommt Theocin subcutan.

Am 19. und 20. März je 0,1 g, am 22. und 23. März je 0,2 g, am 25. März 0,3 g. Bis dahin sind Krankheitserscheinungen bei dem Tier nicht beobachtet worden. Eine halbe Stunde nach der letzten Dosis Erbrechen. Dann Zittern und beschleunigte Atmung. Nach 2 Stunden erhöhte Reflexerregbarkeit, zuckt zusammen beim Betasten, bei Geräuschen. Nach $2^1/_2$ Stunden erster Krampfanfall vom Charakter der vorher beschriebenen. Nach kurzer Pause zweiter Anfall. Im dritten Anfall, der 20 Minuten dauerte, Exitus.

Die Dosis war in diesem Falle 0,9 in 7 Tagen, also 0,6 g pro kg Körpergewicht.

Sektion: Wiederum Hyperämie der inneren Organe. Blutungen im Magen und Endokard fanden sich nicht. Trübe Schwellung der Herzmuskulatur, ebensolche der Magenschleimhaut. In den Nieren keine deutlichen Veränderungen. In der Leber geringer Icterus.

Es sind also alle Tiere und, soweit beobachtet, mit den gleichen Erscheinungen, nämlich unter Krämpfen, durch die Verabreichung von Theocin zugrunde gegangen.

Bis zum Eintritt des Todes betrug die den Tieren im ganzen verabreichte Theocinmenge pro kg des Körpergewichts bei den Hunden 0,76 g, 0,29 g, 0,50 g, bei den Kaninchen 0,89 g, 0,75 g, bei den Katzen 0,80 g, 0,6 g. Von Diuretin wurde einem Kaninchen 2,0 g pro kg Körpergewicht gegeben, bis es zugrunde ging. Über die wirklich zur Resorption gekommenen Theocinmengen können obige Zahlen allerdings bei den Hunden nichts Genaues besagen, da diese regelmäßig erbrachen. Die Hunde bekamen das Theocin per Schlundsonde in den Magen, so daß dem Erbrechen eine direkte Reizung der Magenschleimhaut zugrunde liegen kann.

Indessen zeigt Versuch VIII an der Katze, daß es auch bei subcutaner Applikation von Theocin gelegentlich zu Erbrechen kommt.

Sehr bemerkenswert ist die starke Schädigung der Magenschleimhaut bei der Mehrzahl der Tiere, die ein vollkommenes Analogon zu unseren Befunden beim Menschen bildet. Alle drei Hunde, ein Kaninchen und eine Katze zeigten Blutungen, zum Teil mit Erosionen in der Magenschleimhaut. Versuch V am Kaninchen ergibt, daß diese Schleimhautschädigung keine direkte zu sein braucht, sondern auch vom Blute aus nach subcutaner Applikation des Theocins auftreten kann.

Bemerkenswert sind ferner die Veränderungen, die das Theocin in Form trüber Schwellung an den verschiedensten Organen hervorrufen kann. In keinem Falle fehlte eine derartige Schädigung an der Herzmuskulatur, nur in einem Fall (Versuch IV) an der Magenschleimhaut. Zu den Schleimhautblutungen im Magen stehen in Parallele subendokardiale Blutungen am Herzen, die sich bei allen Hunden und Kaninchen fanden. Bei den meisten Tieren, besonders den Hunden und Kaninchen fand sich auch trübe Schwellung und zum Teil starker Zerfall der Epithelien der Harnkanälchen. Die geringsten Veränderungen wiesen von den untersuchten Tierarten die Katzen auf. Nur diese aber sind von Dreser zu der Prüfung des Theocins verwendet worden.

Wie wenig quantitative toxikologische Prüfungen von Arzneimitteln an Tieren eine durchgehende Übertragung auf den Menschen gestatten, geht aus unseren Beobachtungen aufs deutlichste hervor. Die letale Theocindosis betrug pro kg Körpergewicht — in verteilten Gaben — bei den Tieren fast durchgehends über 0,5 g, was beim Menschen einer Gesamtdosis von mindestens 25 g entsprechen würde (Annahme von nur 50 kg Körpergewicht). Dagegen sahen wir beim Menschen, im ersten Falle bei einer Gesamtdosis von 0,6 g, d. i. von höchstens 0,012 g und im zweiten Falle von 1,5 g. d. i. 0,03 g pro kg Körpergewicht, die allarmierenden toxischen Symptome auftreten. Denn daß die am Menschen von uns beobachteten oben geschilderten Erscheinungen auf Theocinwirkung zu beziehen seien, darüber kann unseres Erachtens bei dem weitgehenden Parallelismus charakteristischer Erscheinungen am Menschen und am Tier — hier wie dort Krampferscheinungen, hier wie dort Blutungen und Erosionen der Magenschleimhaut — ein Zweifel nicht bestehen. Es muß daher auch mindestens als wahrscheinlich erscheinen, daß die parenchymatösen Veränderungen, die das Theo-

cin bei den Tieren an den verschiedenen Organen hervorruft sich ebenfalls beim Menschen einstellen können.

Es liegt aber in der Natur der Fälle, bei denen das Theocin verordnet zu werden pflegt, daß solche Veränderungen, vor allem an Herz und Nieren, in der Regel auf das Grundleiden werden bezogen werden, wegen dessen das Mittel eben zur Anwendung kam.

Wir haben nach den gemachten Erfahrungen die weitere therapeutische Anwendung des Theocins nicht mehr für zulässig erachtet.

Literatur.

1. Minkowski, Therap. d. Gegenwart, Nov. 1902. 2. Meinertz, Therap. Mon., Febr. 1903. 3. Schlesinger, Therap. d. Gegenw., März 1903. 4. Heß, Therap. Mon., 1903. 5. Döring, Münch. m. Woch. 1903 Nr. 9. 6. Kramer, Münch. med. Woch. 1903 Nr. 13. 7. Stein, Prag. med. Woch. 1903 Nr. 16. 8. Streit, Heilkunde, April 1903. 9. Stroß, Wien. klin. Rundschau 1903 Nr. 20. 10. Rattner, Dissert. Würzburg 1903. 11. Sigel, Berl. klin. Woch. 1904. 12. Alkan u. Arnheim, Therap. Mon., Jan. 1904.

XXX.

Aus der Königl. med. Univ.-Klinik in Greifswald.
(Direktor: Prof. Dr. Moritz.)

Über Fußlähmung, speziell Peroneuslähmung, bei Rübenarbeitern.

Von

Dr. med. Werner Schultz,
Assistenzarzt der Klinik.

Im Sommer 1902 und 1903 kamen in unserer Klinik drei Fälle von Lähmung resp. Parese im Gebiet der Nn. peroneus und tibialis zur Beobachtung, welche Rübenarbeiter betrafen. Die Krankengeschichten sind kurz folgende:

I. Wilhelm J., Schnitter (i. E. Feldarbeiter), 17 Jahre alt. Aufgenommen am 12. Juli 1902.

Patient gibt an, seit 4 Wochen auf dem Rübenfelde in knieender Stellung zu arbeiten. Sehr bald stellten sich Beschwerden in den Beinen ein. Beim Erheben aus der knieenden Stellung fühlte er zunächst im linken Bein „Eingeschlafensein" und Sensationen, als ob sich Würmer darin bewegten und Nadeln prickelten. Die Bewegungen der Zehen und des Fußgelenkes waren gehemmt. Hierauf traten dieselben Beschwerden auch im rechten Bein auf so daß die Arbeit auf eine Woche ausgesetzt werden mußte. Da die krankhaften Symptome etwas zurückgingen, Wiederaufnahme der Arbeit. Unter zunehmender Gehstörung hat er sich dann noch 14 Tage hingeschleppt, um seit 2 Tagen völlig arbeitsunfähig zu sein.

Status praesens: Mittlerer Kräfte- und Ernährungszustand. Von leichter Mitralinsufficienz abgesehen an den inneren Organen nichts pathologisches. Dagegen ist der Gang „hahnentrittartig". Die motorische Störung ist am ausgesprochensten links, doch ist auch die rechte Seite beteiligt. In der Ruhelage hängt die Fußspitze nach abwärts und kann nur wenig dorsalwärts, aber auch, wenn passiv gehoben, nur schwach plantarwärts bewegt werden. Objektive sensible Störungen sind an den Beinen nicht nachzuweisen. Die Patellarreflexe sind beiderseits vorhanden.

Diagnose: Doppelseitige Parese im Tibialis- und Peroneusgebiet, besonders in letzterem, vorwiegend links.

Patient wurde nach $2^1/_2$ Wochen gebessert entlassen. Die Beweglichkeit der Füße hatte sich wieder eingestellt, wenn auch die Kraft noch gering war.

II. Stanislawa M., Schnitterin, 15 Jahre alt. Aufgenommen am 17. Juli 1902.

Die Erkrankung hat sich vor 14 Tagen beim „Rübenverziehen" eingestellt. Schon am 2. Tage der für die Patientin ungewohnten Beschäftigung bemerkte sie den Beginn einer Gehstörung.

Status praesens: Stanislawa M. ist ein schwächliches Mädchen von zierlichem Körperbau. Die Untersuchung der inneren Organe ergibt keine wesentlichen pathologischen Veränderungen. Der Gang ist auffallend: die Oberschenkel werden abnorm hoch gehoben, während die Fußspitzen nach unten hängen und die Zehen sowie der äußere Fußrand fast am Boden schleifen. Bei Rückenlage hängen die Füße nach abwärts. Die Dorsalflexion der Füße ist beiderseits unmöglich, die Plantarflexion rechts unmöglich, links schwach ausführbar. Dagegen sind die Zehen dorsal- wie plantarwärts beweglich, jedoch rechts schwächer als links. Objektive Sensibilitätsstörungen bestehen nicht. Bei faradischer Reizung der Nn. peronei beiderseits am Fibulaköpfchen hebt sich der äußere Fußrand. Die Beweglichkeit der Beine im Knie ist beiderseits gut. Die Patellarreflexe sind beiderseits vorhanden, jedoch ist der rechte schwächer als der linke.

Diagnose: Doppelseitige Tibialis- und Peroneuslähmung, rechts stärker als links.

III. Regine B., Arbeiterfrau, 32 Jahre alt. Aufgenommen am 12. Juli 1903.

Den Beginn der Erkrankung datiert die Patientin 4 Wochen zurück, nachdem sie 2—3 Tage auf dem Rübenfelde in knieender Stellung gearbeitet hatte. Zunächst bemerkte sie eine „Steifigkeit" in den Beinen, das Aufstehen wurde ihr schwer, sie mußte sich helfen lassen. Gleichzeitig stellte sich das Gefühl von Ameisenlaufen in den Füßen ein, während die Empfindung für Berührung schlecht wurde. Beim Gehen über unebenen Boden neigte der rechte Fuß zum Umkippen. Alle diese Beschwerden bestanden doppelseitig, nur wurde die linke Seite etwas später und weniger intensiv alteriert. Die Patientin arbeitete noch 3 bis 4 Tage weiter, dann wurde die Fortsetzung der Arbeit unmöglich und ärztliche Hilfe mußte in Anspruch genommen werden.

Für Potatorium, Lues und Tuberkulose bestehen bei der B. anamnestisch, sowie nach der objektiven Untersuchung keine Anhaltspunkte.

Status praesens: Patientin ist von mittelgroßer Statur, kräftigem Knochenbau, gut entwickeltem Fettpolster und kräftiger Muskulatur. Gesicht und Hände sind wettergebräunt. Die Untersuchung der inneren Organe ergibt im wesentlichen normale Verhältnisse. Am Herzen bestehen die Zeichen einer leichten Mitralinsufficienz. Eine Atrophie der Unterschenkel besteht beiderseits nicht. Am Gange fällt das mangelhafte Heben der Fußspitzen auf. Bei Horizontallage der Patientin befinden sich beide Füße in Equinovarusstellung. Die Dorsalflexion geschieht beiderseits mit verminderter Kraft, die Plantarflexion geht besser

von statten, jedoch macht es der Patientin Schwierigkeit sich längere Zeit auf den Zehenspitzen zu halten. Auf den Fußrücken besteht in dem Bezirke des N. peroneus superf. Hypästhesie.

Faradische Erregbarkeit des
N. peron. rechts bei $5^1/_2$ cm (normal bei ca. 11,5 cm)
links bei 7 cm Rollenabstand.
N. tib. rechts bei 6 cm (normal bei ca. 11 cm),
links bei 7 cm Rollenabstand.
Galvanische Erregbarkeit des
M. tib. ant. rechts AnSZ > KSZ, träge Zuckung,
Minimalzuckungen bei 4 resp. 5 MA,
links AnSZ > KSZ, träge Zuckung,
Minimalzuckungen bei 5 resp. 6 MA.
M. extens. digg. rechts AnSZ = KSZ, träge Zuckung,
Minimalzuckung bei 4 MA,
links AnSZ > KSZ, träge Zuckung,
Minimalzuckungen bei 4,5 resp. 6 MA,
träge Zuckung.
M. gastrocnem. medial. rechts KSZ > AnSZ, spurweise träge,
Minimalzuckung KSZ bei 2,5 MA,
links KSZ > AnSZ, spurweise träge,
Minimalzuckung KSZ bei 3 MA.

Diagnose: Doppelseitige Lähmung im Gebiet des N. peroneus und tibialis.

Im Verlaufe der Beobachtung verschwanden die Sensibilitätsstörungen in $2^1/_2$ Wochen. Zur Zeit der Entlassung, nach $5^1/_2$ Wochen, war die Gehfähigkeit, insbesondere die Dorsalreflexion der Füße gebessert, jedoch noch keineswegs normal, so daß ein weiterer über Wochen hinaus sich ziehender Krankheitsverlauf wahrscheinlich war.

Die mitgeteilten Fälle bieten an sich keinerlei besonderes Interesse dar. Es sind Lähmungen im Gebiete der Unterschenkelnerven von der bekannten Symptomatologie. Wenn wir trotzdem die Aufmerksamkeit auf sie lenken möchten, so geschieht es, weil sie ausgesprochene Berufskrankheiten darstellen, welche für alle die Bezirke, in denen Rübenbau getrieben wird, ein nicht unerhebliches praktisches Interesse beanspruchen.

Die Arbeit des „Rübenverziehens" besteht darin, daß die Leute auf den Knieen hockend über die Erde hinrutschen und rechts und links die schwächeren und zu dicht stehenden Pflanzen herausreißen um den stärkeren Luft zu machen. Die Arbeitszeit ist gelegentlich eine sehr lange. So gab die Kranke Fall III an, vormittags von 5—12 und nachmittags von 1—8 Uhr gearbeitet zu haben. Es erscheint verständlich, daß bei dem stundenlangen Knieen und Hinrutschen über den Boden Schädigungen der Unterschenkelnerven werden eintreten können, hauptsächlich wohl, in-

dem eine Knickung und Kompression der Nn. tibiales und peronei in oder oberhalb der Kniekehle resp. eine Störung der Cirkulation in denselben erfolgt.

Solche Schädigungen können sich, wie wir es ja auch sonst bei mechanischen Insulten an Nerven beobachten, bei Nichtbeachtung der ersten Warnungssignale — Parästhesien und vorübergehende Paresen — bis zu vollkommener Leitungsunterbrechung und damit zu motorischen und eventuell sensiblen Lähmungen steigern. Zu der mechanischen Schädigung wird sich gelegentlich auch noch eine respiratorische gesellen können, da die Erde in der Frühe oft feucht und kalt ist, während die Arbeitenden erhitzt sind und zu schwitzen pflegen. Besonders für solche Fälle würde der letztere in der Ätiologie der Neuritiden ja Bürgerrecht genießende Faktor in Betracht zu ziehen sein, in denen neuritische Erscheinungen über das Gebiet der Unterschenkelnerven hinaus sich finden.

Für die vorzugsweise Schädigung die gerade der N. peroneus bei der Rübenarbeiterlähmung erfährt, lassen sich übrigens neben den soeben angeführten auch noch andere Erklärungen heranziehen. Rein quantitativ wäre es möglich, daß der im Vergleich mit dem N. tibialis faserärmere Nerv schon eine gleich intensive Schädigung stärker würde hervortreten lassen.

Dazu kommt aber noch, daß der N. peroneus, wie D. Gerhardt (1) experimentell gezeigt hat, ein spezifisch leicht verletzlicher Nerv zu sein scheint. Gerhardt legte „nur langsam schädigend einwirkende in Terpentin getauchte Wollfäden" an den bloßgelegten N. ischiadicus des Versuchstieres an. Dabei „trat die Entartungsreaktion zum Teil allein, zum Teil viel früher im Peroneusgebiet ein und befiel hier wiederum am stärksten die Mm. peronei". Mit diesem Ergebnis stimmt auch die klinische Erfahrung von der besonderen Häufigkeit der Peroneuslähmung bei Polyneuritiden, z. B. bei Alkoholneuritis, überein.

Peroneuslähmungen bei Arbeitern, die in knieender Stellung arbeiteten, sind wiederholt beschrieben worden, so bei Kartoffelarbeitern von Zenker (2) und Roth (3) einem Pflasterer von Ott (4) einem Tischler von Remak (5), der auch Steinsetzer anführt, einem Asphaltarbeiter und einem Leitungsröhrenanleger von Bernhardt (6), einem Dienstmädchen von Kron (7) und einer Torfsetzerin von Frankenstein (8).

Auch über analoge Fälle bei Rübenarbeitern finde ich schon Publikationen, und zwar eine von Hoffmann (9) und eine von

Seiffer (10), von denen der erstere drei Fälle aus Baden, der letztere sechs Fälle aus der Provinz Sachsen mitteilt. Ihnen schließen sich nun die von uns namhaft gemachten Fälle aus Pommern an. Es mußte von vornherein wahrscheinlich erscheinen, daß eine Affektion die so evident durch eine Berufsschädlichkeit verursacht ist, der zur Zeit des „Rübenverziehens" Tausende von Arbeitern unterliegen, nicht selten sein kann.

So erzählte denn auch die Patientin Fall III, daß gleichzeitig mit ihr noch zwei andere Arbeiterinnen im Alter von 15 und 17 Jahren Gehstörungen bekommen hätten, zunächst jedoch die Arbeit fortsetzen konnten. Daß an den Kliniken solche Fälle trotzdem nur relativ selten beobachtet zu werden scheinen, wird an der gewöhnlich verhältnismäßigen Gutartigkeit der Lähmung liegen, derzufolge die Fälle nicht an Kliniken zur Aufnahme kommen. Daß sie aber in der Praxis recht häufig sein müssen, geht aus einer wertvollen Mitteilung hervor, die wir von einem beschäftigten Arzte der Umgegend, Herrn Sanitätsrat Schlentzka in Anklam erhalten haben. Für die freundliche Auskunft und die Erlaubnis, sie an dieser Stelle zu benutzen, danken wir dem Herrn Kollegen auf das verbindlichste.

Dr. Schlentzka schreibt: „Die nervösen Störungen (gemeint sind Beinlähmungen der oben genannten Art) habe ich seit etwa 8—10 Jahren, jedes Jahr Anfang Juni, also zu der Zeit beobachtet, in welcher die Zuckerrüben verzogen werden. Ich habe alljährlich 5—6 Fälle, in diesem Jahre (1903) aber 12 Fälle behandelt. Die Kranken waren stets Schnittermädchen[1]) im Alter von 16—29 Jahren, in diesem Jahre auch ein Schnitterbursche von 17 Jahren. Die Symptome waren bei allen Patienten die gleichen. Sie bestanden in Parästhesien des Unterschenkels und Fußes, meist Unempfindlichkeit der vorderen Fläche des Unterschenkels und des Fußrückens und Schmerzgefühl in der Wade. Die am meisten in die Augen springende Erscheinung aber war stets die Lähmung der für die Dorsalflexion des Fußes bestimmten Muskeln. Die Kranken schleiften beim Gehen, da ihnen der Fuß schlaff im Fußgelenk nach unten hing, mit der Fußspitze schurrend über den Fußboden oder aber, wenn sie die Beine hochhoben, klappten sie, als wenn sie Pantoffeln anhätten, mit der Fußsohle laut auf den

1) Die meist polnischen Arbeiter, welche zu den Feld- und Erntearbeiten alljährlich für einige Monate herangezogen werden, bezeichnet man hierzulande kurzweg als „Schnitter".

Boden. Diese Erscheinungen kommen einseitig, ebensowohl aber auch doppelseitig vor."

Herr Dr. Schlentzka erwähnt ferner, daß die Lähmung sich in seinen Fällen unter Elektrisieren und dem Gebrauche von lokalen Fichtennadelbädern in der Regel in 8—14 Tagen zurückgebildet hätten, daß einmal aber auch bei einer jungen Schnitterin, bei der die Lähmung bereits 8 Wochen bestand, sich eine Besserung während seiner Beobachtung nicht erzielen ließ. Ebenso berichtet Seiffer (l. c.) über solche mittelschwere und schwere Fälle und auch in unserem 3. Falle war die Besserung in einer Zeit von $5^1/_2$ Wochen noch keineswegs eine völlige.

Zum Rübenverziehen werden, wie uns ebenfalls Herr Dr. Schlentzka mitteilt, auf den größeren pommerschen Gütern fast ausschließlich russische oder polnische „Schnitterinnen" verwendet, während die männlichen Arbeiter andere Beschäftigungen erhalten. Daher das Überwiegen des weiblichen Geschlechts bei der Erkrankung. Diese Arbeiterinnen haben auf den ausgedehnten Rübenfeldern (100—200 Morgen bei größeren Gütern) längere Zeit Tag für Tag in der oben angegebenen Stellung zu arbeiten, während in der Stadt den „Ackerbürgern" für die weniger ausgedehnten Ländereien Schulkinder zur Verfügung gestellt werden. Auch Seiffer erwähnt, daß in der Provinz Sachsen die Schulkinder zu einer gewissen Zeit des Sommers „Rübenverziehferien" bekämen. Fassen wir alles zusammen, die Ausdehnung des Rübenbaues in Deutschland, die gleichlautenden Veröffentlichungen von Hoffmann, Seiffer und uns, sowie die Aufschlüsse, die wir über die Häufigkeit der Rübenarbeiterlähmung in der Praxis allein schon von einem Arzte erhalten konnten, so glauben wir nicht fehl zu gehen, wenn wir diese Beschäftigungslähmung als eine der häufigsten überhaupt bezeichnen, wenn es nicht geradezu die häufigste ist.

Prophylaktisch ließe sich wahrscheinlich manches erreichen, wenn die Arbeiter angewiesen würden, die ersten Symptome, nämlich stärkere und dauerndere Parästhesien alsbald anzugeben, damit sie für einige Zeit geschont oder zu anderer Arbeit verwendet würden. Ist es erst zu der Lähmung gekommen, so ist die Arbeitskraft gewöhnlich für Wochen und länger brachgelegt.

Literaturverzeichnis.

1. Gerhardt, Neurolog. Centralbl. 1895 Nr. 13. Sitzungsber. der XX. Wanderversamml. der südwestdeutschen Neurologen und Irrenärzte.

2. Zenker, Mitteilungen über eine bisher nicht beschriebene Beschäftigungsneurose. Berliner klin. Woschenschr. 1883 Nr. 41.
3. Roth, Berliner klin. Wochenschr. 1883 S. 715.
4. Ott, Philadelph. med. times 1885 Nr. 447 (cit. nach Seiffer).
5. Remak, Sitzungsbericht der Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenkrankheiten zu Berlin. Neurolog. Centralblatt 1888 Nr. 2. — Derselbe Nothnagel, Spec. Pathol. und Therapie 3 1900.
6. Bernhardt, wie 5 erstes Citat. XI. — Derselbe, Die Erkrankungen peripherer Nerven II. Aufl. Wien 1902.
7. Kron, Sitzungsbericht des Vereins für innere Medizin zu Berlin. Berl. klin. Wochenschr. 1897 Nr. 26.
8. Frankenstein, Über Arbeitsparesen an den unteren Extremitäten. Inaug.-Diss. Berlin 1897.
9. Hoffmann, Kasuistische Mitteilungen aus der Heidelberger medizin. Klinik Deutsche Zeitschr. für Nervenheilkunde Bd. 9 Heft 3 u. 4.
10. Seiffer, Beitrag zur Ätiologie der Peroneuslähmung. Berl. klin. Wochenschr. 1897 Nr. 51.

XXXI.

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut des Stadtkrankenhauses zu Dresden-Friedrichstadt. Obermedizinalrat Prof. Dr. Schmorl.)

Überblick über die Lehre von den Ösophagusdivertikeln mit besonderer Berücksichtigung der klinischen Bedeutung der Traktionsdivertikel.

Von

Dr. med. Georg Riebold,

Hilfsarzt am Stadtkrankenhaus Johannstadt, ehemal. ext. Hilfsarzt am pathologischen Institut.

Die Ösophagusdivertikel sind neuerdings sowohl im Hinblick auf ihre pathologisch-anatomische, wie ihre klinische Bedeutung, eingehenden Forschungen[1]) unterzogen worden, durch welche erwiesen wurde, daß die vielfach angefochtene, alte Zenkersche Divertikellehre in ihren Grundzügen noch bis auf den heutigen Tag zu Recht besteht, wenn sie auch in manchen Punkten berichtigt und vervollständigt werden mußte.

Es erscheint als eine dankbare Aufgabe, die Ergebnisse aller jener Untersuchungen kurz zusammenzufassen, und damit einen Überblick über den jetzigen Stand der Divertikellehre zu geben.

Zenker[2]) kannte nur Pulsions- und Traktionsdiver-

1) Brosch, Zur Lehre von den Ösophagusdivertikeln. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1900, Bd. 67. — Hausmann, Zur Anatomie und Pathogenese der Div. der vord. Ösophaguswand. Virch. Archiv 1902, Bd. 168. — Fischer, Über Sondierungsverletzungen und Div. d. Ösophagus. Deutsch. Archiv f. klin. Med. 1903, Bd. 78. — Kraus, Die Erkrankungen der Mundhöhle und der Speiseröhre. Nothnagel's spez. Pathol. u. Ther. 1902, Bd. XVI, 1. Teil, II. Abt. Riebold, Ein Beitrag zur Lehre von den Ösophagusdivertikeln. Virch. Arch. 1903, Bd. 173. — Rosenthal, Die Pulsionsdivertikel des Schlundes, Monographie, Leipzig 1902. — Starck, Die Divertikel der Speiseröhe, Monographie, Leipzig 1900.

2) Zenker und v. Ziemssen, Krankheiten der Speiseröhre. Ziemssen's Handbuch der spez. Pathol. u. Ther. Bd. VII, 1. Hälfte.

tikel. Jetzt muß man als eine weitere selbständige Gruppe die Traktionspulsionsdivertikel festhalten, bei deren Entstehung die beiden ganz verschiedenen ätiologischen Momente — Traktion und Pulsion — vereint wirksam sind, die sonst bei der Entstehung der Divertikel nur allein in Betracht kommen.

Unter Pulsionsdivertikeln versteht man umschriebene halbkuglige oder sackförmige Ausbuchtungen der Speiseröhrenwand, die durch einen Druck von innen entstehen.

Nach der Zenker'schen Lehre sitzen sie ausschließlich im untersten Teil des Pharynx, an der Stelle, wo er in den Oesophagus übergeht, und zwar regelmäßig in der hinteren Wand. In den letzten Jahren hat man hingegen gefunden, daß typische Pulsionsdivertikel auch an anderen Stellen vorkommen. Man unterscheidet demnach jetzt zweckmäßigerweise neben den Zenker'schen, pharyngo-ösophagealen Pulsionsdivertikeln, die wegen des konstanten Sitzes an der Grenze von Schlund und Speiseröhre von Rosenthal kurz und treffend als Grenzdivertikel bezeichnet werden, höher gelegene — pharyngeale und tiefer gelegene — ösophageale Pulsionsdivertikel.

Die pharyngealen Pulsionsdivertikel sind enorm selten; in der Literatur finden sich nur vier sichere Fälle (Klose und Paul, Wheeler, Heusinger, Bartelt cf. Rosenthal l. c.). Sie werden auf Entwicklungsstörungen im Bereich der Kiemenfurchen zurückgeführt, die darin gegeben sind, daß die inneren Schlundfurchen zum Teil offen bleiben, und nachträglich durch Innendruck vergrößert werden. Sie sind demnach in Analogie zu setzen mit den branchiogenen Cystentumoren und den Halsfisteln. Wir werden sie nur an den Stellen erwarten dürfen, wo innere Fistelöffnungen vorkommen, nämlich im Gegensatz zu den Grenzdivertikeln nur in der seitlichen Pharynxwand, und nie unterhalb des recessus piriformis, der nach His den bleibenden Rest der untersten Schlundfurche darstellt.

Die seitlichen Pharynxdivertikel machen nicht die schweren Erscheinungen, wie die Grenzdivertikel. Stärkere Schluckbeschwerden sind nicht beobachtet worden. Man hat Anschwellungen am Hals, Stimmbandlähmung durch Druck des Divertikels auf den Nervus laryngeus superior, die durch Entspannung des Divertikelsacks gehoben war, starke Atemnot bei bestimmten Körperlagen, Foetor ex ore und ähnliche Symptome beschrieben.

Die Diagnose ist leicht zu stellen, da die Mündung des Sacks zu sehen oder zu fühlen ist. Die Therapie würde sich auf regel-

mäßige Entleerung des Divertikelsacks und Ausspülung mit adstringierenden Mitteln beschränken, um die Beschwerden, die von der Zersetzung des Divertikelinhalts herrühren, zu mildern. In einem Falle wurde durch operative Behandlung eine völlige Heilung erzielt. Die Prognose scheint ziemlich günstig zu sein.

Weit wichtiger und häufiger sind die pharyngo-ösophagealen oder Zenker'schen oder Grenzdivertikel, von denen mehr denn 100 Fälle beschrieben worden sind. Sie kommen nur bei älteren Leuten vor, kaum je vor dem 30. Lebensjahre. Unter 79 Fällen, in denen das Geschlecht angegeben ist, befinden sich 60 Männer und nur 19 Frauen, es überwiegt also das männliche Geschlecht bedeutend (Starck l. c.). Die Grenzdivertikel sitzen, wie gesagt, stets in der Hinterwand der Speiseröhre, etwa dem unteren Teil der Ringknorpelplatte gegenüber; sie erreichen eine beträchtliche Größe, die Größe einer Mannesfaust oder eines Kindskopfes.

Durch die neuesten Untersuchungen ist die Zenker'sche Lehre, nach der die Divertikel ein erworbenes Leiden darstellen und auf rein mechanischem Wege entstehen, bestätigt worden.

Ein Pulsionsdivertikel kann sich nur dann ausbilden, wenn

1. eine umschriebene Stelle der Schlundwand von Natur schwach, oder durch andere Momente geschwächt ist, und wenn
2. ein Innendruck vorhanden ist, der jene schwache Stelle vorbuchtet.

Eine von Natur schwache Stelle findet sich in der hinteren Schlundwand im Bereich der unteren Querfasern des Musculus constrictor pharyngis inf., hier fehlt die äußere Längsmuskelschicht oft völlig und hier sitzen regelmäßig die Grenzdivertikel. Diese physiologische, angeborene Schwäche der hinteren Schlundwand, die für die Entstehung der Pulsionsdivertikel wahrscheinlich das Hauptmoment abgibt, ist bei den verschiedenen Individuen sehr wechselnd. Ist sie sehr hochgradig, so begreift man, daß die Ösophaguswand gerade hier, wo sie der stützenden Längsmuskulatur entbehrt, einem Innendruck nachgeben wird. So finden sich auch schon normalerweise bei gesunden Individuen beutelförmige Ausbuchtungen der hinteren Rachenwand, die vielleicht als Vorstufen der Divertikelbildung anzusehen sind (Rosenthal l. c.).

Die Schwächung der hinteren Pharynxwand kann auch durch ein Trauma erworben sein. Zenker schrieb diesem Umstand die Hauptrolle zu; er glaubte, daß durch Einklemmung von Fremd-

körpern im Schlund die Muskulatur auseinandergedrängt würde, oder daß dabei einzelne Muskelfasern zerrissen, oder daß durch eine Verbrennung oder Verätzung die Muskulatur geschädigt, und dadurch in ihrer Widerstandsfähigkeit herabgesetzt werden könnte, oder daß durch ein Trauma von außen kleine Risse in der Muskularis entstünden. Wenn man bedenkt, daß die hintere Rachenwand traumatischen Insulten ganz besonders ausgesetzt ist, einmal weil sie von Natur schwach ist und dann, weil bei einer Stauung oder einer Einklemmung von Fremdkörpern ein Ausweichen nach vorn unmöglich ist, weil die vordere Wand an die Ringknorpelplatte geheftet und durch dieselbe gestützt ist, so darf man dem Trauma eine gewisse Bedeutung nicht absprechen, wenn es auch sicherlich nicht die wesentliche Rolle spielt, die ihm Zenker zuschrieb. Nur 14 mal wird in der Anamnese der Divertikelkranken ein Trauma angegeben, das wahrscheinlich in ursächlichem Zusammenhang mit der Entwicklung der Divertikel stand.

Endlich kann die hintere Rachenwand vielleicht auch noch infolge von nervösen Störungen nachgiebig werden. Man hat Grenzdivertikel nach akuten Infektionskrankheiten, namentlich nach Typhus, beobachtet und hierbei an lokale Paresen der Schlundmuskulatur gedacht. Auf ähnliche Weise wurde die Entstehung eines Grenzdivertikels gedeutet, bei dem man als Ursache der lokalen Parese einen poliomyelitischen Herd im obersten Halsmark fand (Kraus, l. c.)

Für den Fall, daß eine lokale Schwäche der hinteren Schlundwand vorhanden ist, wird wahrscheinlich schon ein physiologische Grenzen nicht überschreitender Innendruck genügen, jene schwache Stelle im Laufe der Zeit divertikelartig vorzubuchten.

Tatsächlich findet man in vielen Fällen kein Moment, das eine Erhöhung des Innendrucks hätte verständlich machen können.

Als pulsierende Kraft kommt neben dem Schlingakt wahrscheinlich auch der hohe Druck der Exspirationsluft beim Niesen, Husten, Blasen von Blasinstrumenten, artikuliertem Sprechen in Frage. Soweit der Beruf angegeben ist, fanden sich (nach Rosenthal) Divertikel 6 mal bei Geistlichen, 4 mal bei Offizieren, 3 mal bei Beamten, je 2 mal bei Oboebläsern, Lehrern und Kaufleuten, 1 mal bei einem Arzt — also auffallend oft bei Leuten, deren Beruf ein häufiges, lautes Sprechen erfordert.

Wichtiger als der Exspirationsdruck ist aber jedenfalls der Druck, der beim Schlingakt ausgeübt wird, weil hierbei wieder speziell die hintere Rachenwand betroffen wird, gegen welche die vom Zungengrund mit ziemlicher Kraft herabgepreßten Bissen zu-

nächst anprallen. Besonders groß wird dieser Druck beim raschen, hastigen Schlingen sein, und dann, wenn die Bissen durch Größe und Konsistenz zum Schlingen ungeeignet sind.

Organische und funktionelle Schlinghindernisse können die Divertikelbildung begünstigen, weil sie zu einer Stauung von Speiseteilen führen können, und damit sowohl eine Disposition für Verletzungen schaffen, als auch ganz besonders eine vorübergehende Druckerhöhung bedingen. Immerhin ist aber auch hierbei erstes Erfordernis umschriebene Schwäche der Muskulatur, denn sonst kommt es nicht zu einer lokalen Vorbuchtung, sondern zu einer gleichmäßigen Dilatation oberhalb der schwer passierbaren Stelle.

Ein Schlinghindernis, das bis zu einem gewissen Grade als physiologisch anzusehen ist, und das nur in seiner Größe sehr variieren kann, ist darin gegeben, daß sich am Übergang des Pharynx zum Ösophagus eine enge Stelle findet. Der Durchmesser der Speiseröhre beträgt hier, ebenso wie in Bifurkationshöhe und am unteren Ende nur 12—14 mm, während er in den Zwischenstrecken 22 mm erreicht. Jene physiologisch enge Stelle am Beginn des Ösophagus ist außerdem noch dadurch ausgezeichnet, daß sie die geringste Ausdehnungsfähigkeit besitzt, wodurch die Passage größerer Bissen noch ganz besonders erschwert werden kann.

Als weitere, die Divertikelbildung begünstigende Schlinghindernisse werden folgende angeführt: Ätzstrikturen, Reflexkrampf der Ösophagusmuskulatur, ausgesprochene Ringfaltenbildung der Speiseröhrenschleimhaut; ferner Kompression des Ösophagus von außen durch Strumen, durch Drüsenschwellungen am Hals, durch überaus enge und hohe Halsbinden und Kragen, durch Verknöcherung der Kehlkopfknorpel. Namentlich auf das letztere Moment ist großes Gewicht gelegt worden; man hat dadurch die Häufigkeit der Divertikel bei Männern erklären wollen, weil bei ihnen die Verknöcherung der Kehlkopfknorpel viel früher eintritt, als bei Frauen.

Die Entstehung der Grenzdivertikel hat man sich, um noch einmal kurz zusammenzufassen, folgendermaßen vorzustellen:

Die von Natur schwache oder durch traumatische oder nervöse Einflüsse geschwächte hintere Pharynxwand wird durch den Innendruck beim Schlingakt, der durch Schlinghindernisse noch vermehrt werden kann, oder auch durch den Exspirationsdruck zunächst in geringem Grade ausgebuchtet. Entweder werden nun hierbei die Muskelbündel des Musc. constrict. phar. inf. auseinandergedrängt, und die Bedingung für die Entstehung eines Schleimhautbruchs

ist geschaffen, oder das vorgebuchtete hintere Pharynxende bildet sich im ganzen zu einer Tasche um, ehe die auseinandergedrängten Muskelfaserbündel die Schleimhaut zwischen sich durchtreten lassen. Im ersteren Falle entsteht eine reine Schleimhauthernie, im letzteren ein Divertikel mit Muskelfasern in der Wand. Die weitere Vergrößerung des Divertikelsacks geschieht nicht nur durch Pulsion, sondern auch dadurch, daß das Gewicht hineingeratener Speisen einen Zug auf die umgebende Wand ausübt. So stellen die Grenzdivertikel erworbene, allmählich sich ausbildende Anomalien dar, die sich auf Grund einer angeborenen Disposition entwickeln können. Es ist verständlich, daß jene disponierende physiologische Schwäche der hinteren Pharynxwand familiär besonders hochgradig entwickelt sein kann, und so darf es nicht wundernehmen, daß zweimal Grenzdivertikel bei Mutter und Sohn beobachtet wurden (Rosenthal, l. c.).

Alle jene Theorien, die kongenital angelegte Gruben zur Erklärung der Grenzdivertikel annehmen, werden einmal durch das ausschließliche Vorkommen der Grenzdivertikel bei älteren Leuten widerlegt, und dann durch die Überlegung, daß an der Hinterwand des Pharynx, dort, wo die Grenzdivertikel sitzen, die Entstehung kongenitaler Gruben entwicklungsgeschichtlich undenkbar ist. Denn die inneren Kiemenfurchen, die man herangezogen hat, münden in der seitlichen Pharynxwand und höher als die Divertikel. Die Abschnürungen im Gebiet des embryonalen Verdauungsrohrs, durch die jene hypothetischen Gruben auf irgend eine Weise entstehen sollten, betreffen ausschließlich dessen Vorderwand. Die Rachentaschen verschiedener Säugetiere endlich, denen die atavistische Theorie Albrecht's die Grenzdivertikel an die Seite stellen wollte, liegen viel höher als diese.

Die anatomischen Verhältnisse der Pulsionsdivertikel sind einfache. Der Divertikelsack besteht meist nur aus der zwischen den Muskelfasern hindurchgetretenen Schleimhaut, die reich an elastischen Fasern ist, und der fascienartig verdickten äußeren Bindegewebsschicht. Ein vollständiger Muskelüberzug fehlt stets, während an einem Teil des Divertikelsacks sich gelegentlich Muskelfasern finden. Die Schleimhaut ist oft verdünnt, weist entzündliche Prozesse, flache Geschwüre, Narben auf, oder sie ist hypertrophisch. Infolge der dauernden chemischen und mechanischen Reize kann es zu chronischen Entzündungsvorgängen kommen, die zu einer starken, warzenartigen Entwicklung der Papillen und zur Wucherung der obersten Epithelschichten führen. Interessanter-

weise sind 2 Fälle beobachtet — der eine davon im hiesigen pathologischen Institute —, bei denen sich ein primäres Carcinom im Divertikelsack entwickelt hatte (Pitt 1896, Hüttner 1900, cf. Rosenthal, l. c.).

Der Verlauf der Krankheit ist ein außerordentlich langwieriger und erstreckt sich meist auf Jahrzehnte. Die ersten Symptome, die die Grenzdivertikel machen, bestehen in Reizerscheinungen, Trockenheit und Kratzen im Hals, Reizhusten, Räuspern, Würgen, bisweilen Erbrechen, Salivation, Schleimspucken. Sodann kommt es zu ganz leichten dysphagischen Störungen und weiterhin zu wirklichen Stenosenerscheinungen, die anfangs nur ein Druckgefühl im Hals beim Schlucken von festen Bissen verursachen, bis dann gelegentlich einmal ein Bissen wirklich stecken bleibt, der unter Würgen wieder nach oben oder durch energische Schluckbewegungen nach unten gedrängt wird. Das Steckenbleiben wiederholt sich erst in großen Zwischenräumen, später häufiger. Immer stellen sich vorübergehend Besserungen ein. Oft bestehen die Schluckbeschwerden nur bei den ersten Bissen, oft nur, nachdem die ersten Bissen glatt geschluckt worden sind. Am Ende tritt eine undurchdringliche Stenose auf, die die Ernährung vom Munde aus unmöglich macht. Die Stenosenerscheinungen erklären sich durch Zug und Druck des Divertikelsacks. Durch den Zug wird die direkte Fortsetzung der Pharynxachse in die Ösophagusachse unterbrochen, so daß die Speisen anstatt in den Ösophagus, in das Divertikel geraten. Durch den Zug wird weiterhin die Öffnung des Ösophagus in die Länge gezogen, angespannt und schlitzartig verschlossen. Durch Druck kann der gefüllte Divertikelsack von außen den Ösophagus vollständig komprimieren. Ein wichtiges Symptom der Grenzdivertikel ist die Regurgitation, die Entleerung der in das Divertikel gelangten Massen, die oft willkürlich, oft ganz plötzlich, unerwartet, oft während des Essens, oft später erfolgt. Die regurgitierten Massen sind unverdaut, reichlich mit Schleim durchsetzt, sie riechen übel, faulig, enthalten niemals Salzsäure, aber öfters Milchsäure und verzuckerte Stärke.

Bei erheblicher Größe des Divertikelsacks tritt derselbe aus seiner eingezwängten Lage zwischen Ösophagus und Wirbelsäule heraus, um in den seitlichen Halspartien als Halsgeschwulst sichtbar zu werden, die je nach dem Füllungszustand des Divertikels wächst oder abnimmt.

Sehr charakteristisch sind die beim Essen und in der Ruhe

auftretenden Halsgeräusche, die bei gleichzeitiger Anwesenheit von Speisestoffen und von Luft im Divertikel entstehen.

Manchmal bestehen heftige Schmerzen, oft fehlen sie gänzlich. Eines der lästigsten Symptome ist der Foetor ex ore, der von den fauligen Zersetzungen der stagnierenden Speisereste herrührt.

Weitere Symptome erklären sich durch Druckwirkungen des Divertikels auf benachbarte Organe; so kam es zu Respirationsstörungen, Herzklopfen, Kongestionen nach dem Kopfe, diffusen Brustschmerzen, Neuralgien, Heiserkeit kommen.

Zur Sicherstellung der Diagnose bedient man sich namentlich der Sondenuntersuchung. Charakteristisch ist ein Wechsel in der Sondierbarkeit, indem man mit dicken Sonden bald bis in den Magen gelangt, bald auf der Divertikelschwelle hängen bleibt oder ins Divertikel gerät.

Unter Umständen kann man neben der Sonde im Divertikel noch eine zweite in den Ösophagus einführen. Oft ist die Sondierung sehr schwer und gelingt nur bei bestimmten Haltungen der Kranken oder nur mit der am unteren Ende gekrümmten Leubeschen Divertikelsonde. Immer ist Vorsicht am Platze; es sind zwei Fälle bekannt geworden, in denen nach einer Perforation beim Sondieren eine Mediastinalphlegmone entstand, während ein Spontandurchbruch eines Grenzdivertikels bisher niemals beobachtet wurde. Laryngoskopie und Ösophagoskopie hatten bisher wesentliche diagnostische Erfolge nicht aufzuweisen, wohl aber hat man mit Hilfe der Röntgendurchleuchtung die Diagnose stützen können, nachdem man den Divertikelsack mit einer Aufschwemmung von salpetersaurem Wismut gefüllt hatte.

Die Therapie des internen Arztes ist ziemlich machtlos und genügt im allgemeinen nur der Indicatio symptomatica. Durch Sondieren sucht man Stenosen zu beseitigen, den Weg, den die Speisen nehmen sollen, offen zu halten und Nahrung einzuführen.

Weiterhin sorgt man für regelmäßige Entleerung des Divertikelsacks und Ausspülung mit desinfizierenden Flüssigkeiten.

In beginnenden Fällen hat man mit Erfolg versucht, durch den elektrischen Strom die Pharynxmuskulatur zu kräftigen, um dadurch der hinteren Schlundwand eine festere Stütze zu geben, oder mit der Sonde die Divertikelschwelle nach unten abzudrängen, um dadurch die Entstehung der Sackform des Divertikels hintanzuhalten.

Eine wirkliche Heilung der Grenzdivertikel ist nur auf operativem Wege möglich, und zwar durch Exstirpation des Divertikel-

sacks. Dieselbe wurde 1884 von Niehaus zum ersten Male gemacht. Neuerdings ist die Operationstechnik sehr vervollkommnet worden. Unter 15 bisher operierten Fällen trat 11mal Heilung ein. Vielfach wird empfohlen, vor der Divertikeloperation eine Gastrostomie zu machen, die auch schon früher gelegentlich als Palliativoperation ausgeführt wurde. In einem derartigen Falle ging sogar bei 2jähriger Ernährung durch die Magenfistel das Divertikel zurück, wodurch bewiesen wird, daß das Wachstum der Divertikel im wesentlichen durch die Pulsion beim Schlingakt beeinflußt wird.

Die Prognose, die bisher eine absolut ungünstige war insofern, als die Zenker'schen Divertikel ein progressives Leiden mit schließlichem tödlichen Ausgang darstellen, ist durch die Möglichkeit einer operativen Behandlung wesentlich gebessert worden. Früher erlag $^1/_4$ aller Divertikelkranken dem Hungertod, andere gingen an Aspirationspneumonien oder Lungengangrän zugrunde, heute vermag man u. U. durch eine zwar nicht ungefährliche Operation eine völlige Heilung zu erzielen.

Die ösophagealen Pulsionsdivertikel sind seit etwa 20 Jahren näher bekannt, haben aber erst in der allerletzten Zeit die gebührende Beachtung gefunden. Sie gleichen in ihrer Form den Zenker'schen Divertikeln und sind bis zu Mannsfaustgröße beschrieben worden; sie scheinen sich aber im allgemeinen nicht so rasch zu vergrößern wie jene. Die meisten der bis jetzt bekannten Fälle hatten nur Kirsch- oder Pflaumengröße. Es handelt sich zumeist um reine Schleimhauthernien, die nur aus der zwischen der zurückweichenden Muskulatur hindurchgetretenen Schleimhaut und einem Bindegewebsüberzug bestehen. Die Schleimhaut kann dieselben Veränderungen aufweisen wie in den Grenzdivertikeln. Auch hier wurde einmal Carcinomentwicklung beobachtet (Edgreen, cf. Starck, l. c.).

Die Divertikel sitzen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in der vorderen Speiseröhrenwand, und zwar zumeist über den beiden schon oben erwähnten physiologischen Engen, deren eine sich in Bifurkationshöhe oder in der Gegend der Bronchuskreuzung mit der Speiseröhre, deren andere sich am unteren Speiseröhrenende, an der Durchtrittsstelle durch das Zwerchfell, findet. Man hat hiernach sogar epibronchiale (Brosch, l. c.) und epiphrenale (Rosenthal, l. c.) Pulsionsdivertikel unterschieden. Sie kommen aber auch an allen anderen Stellen, auch in der Seitenwand der Speiseröhre vor. Über die Häufigkeit derselben läßt

sich zurzeit etwas Bestimmtes noch nicht sagen; wahrscheinlich sind sie lange nicht so selten, wie nach der Spärlichkeit der bisherigen Veröffentlichungen anzunehmen ist. Nach den Sektionsbefunden im hiesigen pathologischen Institute sind sie noch häufiger, als die Grenzdivertikel. Alter und Geschlecht scheinen bei der Entstehung der ösophagealen Pulsionsdivertikel keine Rolle zu spielen. Ihre Ätiologie ist noch nicht sichergestellt; wahrscheinlich handelt es sich gar nicht um eine einheitliche Erkrankung. Sie kommen sicherlich auf ähnliche Weise wie die Zenker'schen Divertikel zustande. Wie bei jenen, müßte man auch hier als erstes Moment eine Schwächung der Ösophagusmuskulatur an umschriebener Stelle verlangen.

Unter gewissen Umständen kann ein Traktionsdivertikel eine derartige, umschriebene, widerstandslose Stelle der Speiseröhrenwand bilden. Da nun die Traktionsdivertikel sehr oft in der Vorderwand der Speiseröhre sitzen, wo auch die Pulsionsdivertikel bei weitem am häufigsten beobachtet worden sind, hat man vermutet, daß alle Pulsionsdivertikel aus Traktionsdivertikeln entstünden. Dies ist sicherlich nicht richtig; vielmehr muß man nach anderen Gründen suchen, die gerade in der vorderen Speiseröhrenwand das Vorkommen muskelschwacher Stellen verständlich machen können. Die Entwicklungsgeschichte bietet uns hier einen Fingerzeig.

Die Differenzierung des Respirations- vom Digestionstraktus geht in der Weise vor sich, daß sich von den Seitenwänden des embryonalen Darmrohres aus zwei Längsleisten entgegenwachsen, die sich in der Medianlinie vereinigen (His). In sehr seltenen Fällen kommt diese Vereinigung nicht vollständig zustande; es bleibt eine Ösophago-Trachealfistel.

Es ist nun nicht unwahrscheinlich, daß häufiger, als dieser vollständige Defekt, eine mangelhafte Ausbildung der Speiseröhrenwand vorkommt, wobei die Muskulatur an umschriebener Stelle nur unvollkommen oder gar nicht angelegt wird. Tatsächlich sind muskelschwache Stellen in der vorderen Wand der Speiseröhre gelegentlich beobachtet worden (Brosch, l. c.), die sich am zwanglosesten durch jene kongenitale Entwicklungsstörung deuten lassen. Leider fehlen über diesen Punkt noch genauere Untersuchungen, so daß vorläufig die recht einleuchtende Theorie, nach der die Pulsionsdivertikel der vorderen Speiseröhrenwand in erster Linie auf eine kongenital bedingte Schwäche der Muskulatur zurückgeführt werden, nur mangelhaft gestützt ist. Zur Erklärung jener Divertikel aber, die nicht in der vorderen Speiseröhrenwand sitzen,

muß man eine erworbene Schwäche der Muskulatur annehmen. Diese kann durch ein Trauma an jeder beliebigen Stelle der Speiseröhre, am ehesten oberhalb der physiologischen Engen, zustande kommen; auch eine allseitige Dilatation kann durch Lückenbildung in den Muskelhäuten umschriebene, muskelschwache Stellen zur Folge haben.

Als pulsierende Kraft, durch die jene angeborenen oder erworbenen muskelschwachen Stellen vorgebuchtet werden, kann bei den ösophagealen Pulsionsdivertikeln nur der Schlingakt in Betracht kommen, der begreiflicherweise im Verlauf der Speiseröhre nicht so wirksam sein kann wie am oberen Teil, wo die Bissen direkt gegen die hintere Wand angedrängt werden. Hierin ist wahrscheinlich der Grund dafür zu suchen, daß die ösophagealen Pulsionsdivertikel nicht so sehr zur Vergrößerung neigen.

Häufig finden sich Momente, die das Abwärtsgleiten der Bissen erschweren, und die dadurch an einer bestimmten Stelle zu einer Erhöhung des Innendrucks führen können. Die Divertikel sitzen, wie gesagt, auffallend oft oberhalb physiologischer Stenosen, entweder in der Gegend der Bronchuskreuzung mit der Speiseröhre, wo vielleicht auch noch der Druck des linken Bronchus auf die vordere Speiseröhrenwand als ein die Passage erschwerendes Moment mit in Frage kommt, oder am unteren Ösophagusende. In ähnlicher Weise können erworbene Strikturen, ein Cardiaspasmus oder eine Kompression des Ösophagus von außen, z. B. durch anthrakotische Drüsenpakete oder durch Mediastinaltumoren, ein Schlinghindernis abgeben. Alle diese Schlinghindernisse führen aber für gewöhnlich nur zur gleichmäßigen Dilatation der Speiseröhre; zur Divertikelbildung ist als erste und wesentlichste Bedingung die umschriebene Schwäche der Muskulatur erforderlich.

Die klinischen Erscheinungen, die die ösophagealen Pulsionsdivertikel machen, ähneln denen der Grenzdivertikel. Im Beginn kommt es zu einem ganz unbestimmten, nicht streng lokalisierten Druckgefühl in der Brust. Die ersten Schluckbeschwerden äußern sich darin, daß die Speisen langsamer rutschen als früher, daß sie oft erst durch mehrmaliges Schlucken oder durch Nachtrinken von Wasser weiterbefördert werden. Später kommt es ebenfalls zu undurchgängigen Stenosen. Die Schmerzen, die im unteren Brustabschnitt oder zwischen den Schulterblättern empfunden werden, treten auch schon im Beginn der Krankheit viel mehr in den Vordergrund, als bei den Zenker'schen Divertikeln. Durch Druck des gefüllten Divertikelsacks auf die Nachbarorgane entsteht Atemnot, Hustenreiz

und Herzklopfen. Die Entleerung des Divertikels macht öfter eher den Eindruck eines wirklichen Erbrechens. Manchmal erfolgt auch einige Zeit nach dem Essen eine vom Patienten empfundene allmähliche Entleerung des Divertikels nach dem Magen. Bei Sondenuntersuchung ist ebenfalls der Wechsel in der Sondierbarkeit charakteristisch. Mit Hilfe der Divertikelsonde und komplizierterer Methoden, die sich namentlich auf die Untersuchung mit 2 Sonden gründen, ist es bereits geglückt, am Lebenden die sehr schwierige Diagnose bis in alle Einzelheiten hinsichtlich des Sitzes, der Größe, des Volumgehalts des Divertikels zu stellen (Kelling u. a., cf. Starck, l. c.). Es ist jedenfalls geraten, daß man bei unbestimmten mediastinalen Erscheinungen und bei einem tiefsitzenden Schlinghindernis die Möglichkeit eines ösophagealen Pulsionsdivertikels mit in Frage zieht.

Prognostisch scheinen die Verhältnisse günstiger zu liegen, als bei den Zenker'schen Divertikeln, schon deshalb, weil die ösophagealen Divertikel nicht so sehr zur Vergrößerung neigen.

Therapeutisch kommt für den internen Arzt wiederum neben einer systematischen Sondenbehandlung regelmäßige Entleerung und Ausspülung des Divertikels in Betracht.

Die Traktionsdivertikel sind umschriebene, meist trichterförmige Ausziehungen der Ösophaguswand, die durch einen Zug von außen entstehen. Sie sind sehr häufig; im hiesigen pathologischen Institute werden bei den Sektionen von Erwachsenen in etwa 3,5 % der Fälle Traktionsdivertikel gefunden. Meist findet sich in einer Speiseröhre nur ein Divertikel, oft aber auch mehrere; es sind deren bis zu 9 beobachtet worden.

Durch die an Serienschnitten vorgenommene mikroskopische Untersuchung von etwa 40 Traktionsdivertikeln (Hausmann, l. c., Riebold, l. c.) wurde die Richtigkeit der Zenker'schen Lehre vollauf bestätigt gefunden. Nach Zenker entstehen die Traktionsdivertikel dadurch, daß chronisch-indurative, mediastinale Entzündungsvorgänge, die meist von den Bronchialdrüsen ausgehen, nach dem Ösophagus fortgeleitet werden. Dabei kommt es zu einer Verlötung der Drüse mit der Speiseröhre, und bei einem Fortschreiten der Entzündungsvorgänge auf die Ösophaguswand gehen im Bereich der Entzündungsherde die spezifischen Muskelelemente in mehr oder weniger hohem Grade zugrunde und werden durch Bindegewebe ersetzt. Im Laufe der Zeit stellen sich Schrumpfungsvorgänge ein, wodurch die durch das eingewucherte Bindegewebe fixierte Ösophaguswand angezogen wird. Je nach der Intensität

und dem Alter der Entzündungsvorgänge ist die nach außen gezerrte Muskulatur entweder noch auf dem Divertikelgrund teilweise erhalten oder sie ist auf eine Strecke hin völlig zerstört und völlig unterbrochen.

Das Übergreifen der Entzündungsvorgänge von den Bronchialdrüsen auf die Ösophaguswand hat man sich in der Weise vorzustellen, daß Entzündungserreger, die jederzeit aus den benachbarten Teilen in die Drüsen eingeschwemmt werden können, auf dem Wege der Lymphbahnen weiterhin verschleppt werden. Da aber der Hauptlymphstrom im Mediastinum normalerweise nach den Bronchialdrüsen hin gerichtet ist, so wäre den Entzündungserregern keine Möglichkeit gegeben, entgegen der Stromesrichtung von den Bronchialdrüsen aus in die benachbarten Teile zu gelangen, wenn nicht der Lymphstrom dahin abgelenkt würde. Diese Ablenkung kann nur dann erfolgen, wenn die Hauptabflußwege der Drüsen oder ihre eigenen Lymphbahnen vollständig verlegt werden. Eine derartige ausgedehnte Verlegung von Lymphbahnen kommt begreiflicherweise am ehesten bei chronischen, indurativen Schrumpfungsvorgängen im gesamten Mediastinum zustande, wie sie namentlich bei der Anthrakose und Chalikose beobachtet werden, viel seltener durch einfach entzündliche Schwellung einzelner Bronchialdrüsen. Deshalb findet man Traktionsdivertikel weitaus am häufigsten bei den chronischen Drüsenerkrankungen des späteren Alters. Es bleibt noch zu beweisen, daß die geforderte Umkehr des Lymphstroms wirklich vorkommt. Der Beweis wird durch die Beobachtung erbracht, daß bei jeder stärkeren Anthrakose der Kohlenstaub, der aus den Lungen abgeführt und zunächst in den Bronchialdrüsen abgelagert wird, dann, wenn dieselben unwegsam geworden sind, entgegen der ursprünglichen Stromesrichtung nach allen Teilen gebracht werden kann, deren Lymphgebiet mit den Bronchialdrüsen in direktem oder anastomatischen Zusammenhang steht.

So findet man sehr häufig Kohlenstaubablagerungen in der Wand der Trachea, der Bronchien, der Pulmonalgefäße, der Speiseröhre, in den Lymphdrüsen des vorderen und hinteren Mediastinums, in den Lymphdrüsen der Bauchhöhle, selbst in der Wand des Magens.

Im hiesigen Institut wurden 2 Fälle beobachtet, in denen der Kohlenstaub sogar die vordere Brustwand durchsetzt und sich in der Haut neben dem Sternum, äußerlich sichtbar, abgelagert hatte.[1])

1) Riebold, Zur Kenntnis der Anthrakose der bronch. Lymphdrüsen und der Haut. Dissert. Leipzig 1903.

Meistens wird angenommen, daß der Kohlenstaub als solcher an den Orten der Ablagerung entzündliche Veränderungen hervorriefe. Dies ist sicherlich nicht ganz richtig; vielmehr stellen die verschiedenen Staubarten, namentlich der Kohlenstaub, einen ziemlich indifferenten Fremdkörper dar und rufen in ihrer Umgebung bisweilen gar keine oder doch nur ganz unerhebliche Texturveränderungen hervor. Erst dann kommt es zu entzündlichen Veränderungen, wenn, wie schon hervorgehoben, wirkliche Entzündungserreger verschleppt werden, seien es Bakterien oder die von denselben produzierten giftigen Substanzen oder chemische Unreinlichkeiten, die dem Staub anhaften können, z. B. Teersubstanzen am Kohlenstaub. Zweifellos schafft aber die Staubablagerung eine Disposition zur Entstehung von Entzündungsvorgängen, so daß man immerhin für die meisten Fälle — nach unseren Erfahrungen in etwa 60 % — als erste Ursache der Divertikelbildung die Anthrakose resp. Chalikose und Siderose der Bronchialdrüsen anerkennen muß.

Als Entzündungserreger kommen ziemlich häufig Tuberkelbazillen in Frage; man findet dann, und zwar in 20—25 % der Fälle, als Ursache der entzündlichen Schrumpfungsvorgänge im Mediastinum eine chronische Tuberkulose kombiniert mit Anthrakose. Recht häufig läßt sich in der Umgebung der Divertikel eine frische Tuberkulose nachweisen, die als eine sekundäre Veränderung aufzufassen ist und die mit der Entwicklung des Divertikels nichts zu tun hat.

Eine einfache, chronische Tuberkulose wurde nur in 10 % der Fälle als Ursache der Divertikelbildung gefunden.

Sehr selten greifen aus den erörterten Gründen die akuteren Erweichungs- und Eiterungsvorgänge der Bronchialdrüsen auf die Speiseröhrenwand über, und führen damit zur Entstehung von Divertikeln. Der Verlauf ist dann entweder der, daß sie nach Zerstörung der Muskulatur vor der epidermisartigen Schleimhaut Halt machen, die bei der nachfolgenden Resorption und Schrumpfung divertikelartig mit angezogen wird, oder der, daß sie ins Ösophaguslumen durchbrechen, wobei nach Entleerung des erweichten Inhalts durch Schrumpfung der Absceßwand Heilung unter Divertikelbildung erfolgen kann. Wir selbst beobachteten nur einen derartigen Fall, in dem die Divertikelspitze bis in die narbige Drüse hineinragte. Freilich blieb hier die Möglichkeit, daß die Perforation der erweichten, anthrakotischen Drüse, die nach dem anatomischen Bilde stattgefunden haben mußte, in ein schon bestehendes Divertikel erfolgt war, und nicht primär die Divertikelbildung ver-

ursacht hatte. Wahrscheinlich gehören hierher die seltenen Fälle, in denen bei Kindern ein Traktionsdivertikel gefunden wurde. Dann sind es meist die tuberkulösen Drüseneiterungen, die ausnahmsweise einmal auf die Speiseröhrenwand übergreifen.

Ferner können in etwa 5—10% der Fälle Traktionsdivertikel noch dadurch entstehen, daß Entzündungsprozesse von anderen, dem Ösophagus benachbarten Organen auf ihn übergreifen. So ist ein Fall bekannt (Chiari, cf. Starck l. c.), in dem eine Schilddrüsenentzündung eine Divertikelbildung im Gefolge hatte. In zwei bisher einzig dastehenden Fällen wurde nachgewiesen, daß sich eine chronische Pleuritis auf dem Wege des Musculus pleurooesophageus nach der Speiseröhre fortgepflanzt, und zur Divertikelbildung geführt hatte (Riebold l. c.). In ähnlicher Weise können auch rein mediastinale Schrumpfungsprozesse, z. B. im Anschluß an Wirbelcaries in Frage kommen.

Endlich können Divertikel, in deren Umgebung keine schrumpfenden Drüsen nachweisbar sind, in sehr seltenen Fällen noch durch Schrumpfungsvorgänge in der Ösophaguswand selbst zustande kommen.

So fanden wir einmal, daß umschriebene tuberkulöse muskuläre Entzündungsherde und Abscesse vernarbt waren, daß die Muskulatur im Bereich der Narbe eingesunken war, und die Schleimhaut divertikelartig mit angezogen worden war. In ähnlicher Weise können von kleinen Schleimhautverletzungen ausgehende, lokale Entzündungsprozesse der Speiseröhre, die sich in die Tiefe fortpflanzen, und u. U. sogar eine Verbindung mit benachbarten Teilen (Trachea) herbeiführen, bei Rückgang der Entzündung durch Schrumpfung des Narbengewebes ein Divertikel bedingen (Fischer l. c.), oder es kann ein Divertikel dadurch entstehen, daß muskuläre Abscesse sich nach dem Ösophagus entleeren, die Wand der Absceßhöhle schrumpft und das Epithel sich vom Rande her regneriert.[1])

Ribbert[2]) erkennt die Zenker'sche Lehre nicht an, sondern will die Traktionsdivertikel in ihrer weitaus größten Zahl aus Entwicklungsstörungen ableiten, die darin bestehen sollen, daß bei der Differenzierung des Respirations- vom Digestionstraktus die Speiseröhrenwand an umschriebener Stelle nur bindegewebig an-

1) Wenn hingegen in einem solchen Falle die Absceßhöhle in dauernder Kommunikation mit der Speiseröhre bleibt, und eine Epithelauskleidung fehlt, hat man es mit einem sogenannten Pseudodivertikel zu tun.

2) Ribbert, Zur Kenntnis der Traktionsdivertikel des Ösophagus. Virch. Arch. Bd. 167 1902.

gelegt wird, und daß von dieser bindegewebigen Partie aus ein Bindegewebszug nach der Trachea verläuft, sich an ihr festsetzt und die Ösophaguswand an umschriebener Stelle auszieht. Wenn auch diese Theorie aus gleich zu erörternden Gründen im vollen Umfange unhaltbar ist, so muß doch zugegeben werden, daß sie in ganz außerordentlich seltenen Fällen zur Erklärung von Divertikeln, für die sich die Zenker'sche Lehre nicht verwerten läßt, herangezogen werden muß. Man vermißt in diesen Fällen jegliche Entzündungserscheinungen, und findet entweder Reste eines Kommunikationskanals zwischen Trachea und Ösophagus, oder, wie in einem hier beobachteten Falle, trichterförmige Öffnungen von Trachea und Ösophagus her, welche durch lockeres Bindegewebe verbunden sind. Die Analogie dieser Bildungen mit den ebenfalls sehr seltenen Ösophago-Trachealfisteln ist nicht von der Hand zu weisen.

Eine ganze Reihe von Beobachtungen lassen sich in keiner Weise mit der Ribbert'schen Theorie vereinigen, während sie die Richtigkeit der Zenker'schen Lehre geradezu beweisen.

Zunächst sei erwähnt, daß bisher noch niemals ein Traktionsdivertikel bei einem Neugeborenen gefunden wurde, was man doch bei einer kongenitalen Anlage der so häufigen Bildung erwarten müßte, und daß überhaupt Traktionsdivertikel bei jugendlichen Individuen zu den größten Seltenheiten gehören.

Im hiesigen pathologischen Institute wurde in den letzten Jahren bei über 400 Sektionen von Neugeborenen und Kindern unter 15 Jahren nicht ein einziges Mal ein Divertikel nachgewiesen.

Die Divertikel sind in ausgesprochener Weise eine Krankheit des höheren Alters.

29 Fälle von Traktionsdivertikeln, die aus dem letzten Jahre stammen, verteilen sich nach dem Lebensalter folgendermaßen:

das	3.	Jahrzehnt	betraf	1	Fall,
„	4.	„	betrafen	3	Fälle,
„	5.	„	„	7	„
„	6.	„	„	6	„
„	7.	„	„	7	„
„	8.	„	„	4	„
und das	9.	„	betraf	1	Fall.

Da die Divertikel in vielen Fällen durch berufliche Schädigung zustande kommen, insofern als ganz besonders oft Kohlenarbeiter, Steinmetzen und Schlosser davon befallen werden, ist es verständlich, daß bei Männern häufiger Divertikel zur Beobachtung kommen.

als bei Frauen. So wurden unter jenen 29 Fällen 17 mal Divertikel bei Männern und nur 12 mal bei Frauen gefunden. Ein ganz ähnliches Verhältnis findet sich auch in anderen Statistiken (Starck l. c.).

Hinsichtlich des Vorkommens der Traktionsdivertikel ist weiterhin zu erwähnen, daß es sehr wahrscheinlich, aber noch nicht erwiesen ist, daß sie in fabrikreichen Städten und an Orten, wo Kohlenbergbau getrieben wird, häufiger sind, als in staub- und rußfreien Gegenden. Die große Häufigkeit derselben in Dresden erklärt sich wahrscheinlich durch die benachbarten, ausgedehnten Kohlenbergwerke und Sandsteinbrüche.

Die anatomischen Verhältnisse, die die Traktionsdivertikel darbieten, machen es durchaus wahrscheinlich, daß sie im Sinne der Zenker'schen Lehre entstehen, und ein ganz allmählich sich entwickelndes, erworbenes Leiden darstellen. Meist findet man eine schwielig indurierte, anthrakotische Lymphdrüse, an die der Divertikelgrund herangezogen ist; die Muskulatur ist bis zu einem gewissen Grade stets von dem entzündlichen Prozeß mitbefallen. Entweder ist sie am Divertikelgrund — wenn auch stark reduziert — noch erhalten, oder sie ist, und dies ist der häufigere Befund, völlig unterbrochen. Stets biegen die Muskelstrümpfe dann nach außen ab und enden aufgefasert, zugespitzt, atrophisch im schrumpfenden Gewebe. Die Schleimhaut ist entweder glatt oder strahlenartig gefaltet und gewulstet, oft schwärzlich pigmentiert, oft narbig, oder frisch ulzeriert, oder unterminiert.

Die Traktionsdivertikel sitzen begreiflicherweise meist dort, wo die Bronchialdrüsen dem Ösophagus anliegen, nämlich in der vorderen oder seitlichen Wand der Speiseröhre, in Höhe der Bifurkation. Sie kommen aber auch an allen anderen Stellen vor, und zwar auch in der hinteren Ösophaguswand, während Divertikel, die im Ribbert'schen Sinne auf eine mangelhafte Vereinigung der bei der Differenzierung der Luftwege sich entgegenwachsenden Leisten zurückgeführt werden sollen, naturgemäß ausschließlich in der vorderen Ösophaguswand liegen müßten.

Für die Richtigkeit der Zenker'schen Lehre spricht endlich noch der Umstand, daß man an allen Teilen des Mediastinums, denen Lymphdrüsen anliegen, in Trachea, Bronchien, Pulmonalgefäßen, Pleura und Pericard Traktionsdivertikel gefunden hat, die denen der Speiseröhre vollkommen gleichen. Kürzlich wurde hier sogar im Magen ein typisches Traktionsdivertikel gefunden, dessen Grund auf einer schwielig indurierten, anthrakotischen Lymphdrüse fixiert war.

Die Traktionsdivertikel werden in ihrer klinischen Bedeutung vielfach unterschätzt. Gerade in der letzten Zeit wurden im hiesigen pathologischen Institute auffallend oft Traktionsdivertikel als die Ursache schwerer, intra vitam meist völlig unklarer Erkrankungen gefunden, so daß es gerechtfertigt erscheint, an der Hand des hiesigen Materials und früherer Beobachtungen auf die Folgeerscheinungen der Traktionsdivertikel näher einzugehen.

Die Hauptgefahr der Traktionsdivertikel liegt darin, daß Entzündungsvorgänge, die sich, wie die narbigen und anderweitigen Veränderungen der Schleimhaut im Divertikel beweisen, sehr häufig auf dem Divertikelgrund abspielen und die durch daselbst stagnierende und sich zersetzende Speisereste hervorgerufen und unterhalten werden, sich weiter in die Tiefe fortpflanzen.[1])

Die Folgen davon sind phlegmonöse Entzündungen der Ösophaguswand, eitrige Phlegmonen des Mediastinums und u. U. eitrige Entzündungen benachbarter Teile, deren Lymphgebiet mit dem des Mediastinums in innigen Zusammenhang steht, besonders der Pleura und des Pericards, ferner Thrombophlebitis usw.

In anderen Fällen handelt es sich nicht um ein allmähliches, langsames Fortschreiten der Eiterungsvorgänge, sondern um oft multiple Perforationen.

Die mediastinale Eiterung bricht in die Pleura oder ins Pericard durch; die Phlegmone der Speiseröhrenwand perforiert wieder rückwärts in den Ösophagus, so daß die Schleimhaut in der Umgebung des Divertikels siebartig durchlöchert erscheint. Die ulcerativen Vorgänge am Divertikelgrund führen zu einem vollständigen Durchbruch nach dem Mediastinum mit folgender jauchiggangränöser Mediastinitis.

1) Die Fälle, in denen die Eiterungsvorgänge vom Divertikelgrund aus ohne eigentliche Perforation auf die Umgebung fortschreiten, lassen sich kaum anders erklären. Für die Richtigkeit dieser schon von Zenker vertretenen Anschauung sprechen Befunde von Speiseresten auf dem Grund ulcerierter Divertikel. (Rokitansky fand in einem Jaucheherd, der mit einem perforierten Divertikel kommunizierte, ein Knochenstückchen, Ritter ein Samenkorn, Marx (Münch. med. Woch. 1904, Nr. 19) ebenfalls Knochenstückchen. In einem weiteren, bisher in der Literatur nicht beachteten Fall fand Wille in einem trichterförmigen Divertikel ein Knorpelstück mit anhaftenden, fetzigen Massen (Ärztl. Bericht über die Irrenabteilung des Bürgerspitals in Basel 1882). Daß derartige Befunde nur sehr selten erhoben worden, erklärt sich sehr einfach dadurch, daß zu einem Zeitpunkt, wo die Sektion gemacht wird, die Zerstörungsvorgänge in der Umgebung des Divertikels meist schon so hochgradige sind, daß etwaige Speisereste in der großen Eiter- und Jauchehöhle längst zugrunde gegangen sind, wenn es sich nicht zufällig um widerstandsfähigere Teile, wie Knochen usw. handelte.

einer mit jauchigen Massen erfüllten Zerfallshöhle, einer verjauchten Lymphdrüse.

War die Drüse am Divertikelgrund mit anderen Drüsen verwachsen, so kann es nach der Perforation zur Vereiterung und Verjauchung ganzer Drüsenpakete kommen. Die Drüsen am Divertikelgrund, die zumeist auch noch mit anderen Organen im Mediastinum verlötet sind, perforieren nach der Erweichung häufig noch nach anderen Teilen, und schaffen dadurch abnorme Kommunikationen.

Am häufigsten ist die gleichzeitige Perforation einer erweichten Drüse in ein Ösophagusdivertikel und in die Trachea resp. einen Bronchus, wobei häufiger der linke befallen wird. Sie verläuft nicht unter allen Umständen ungünstig. Wir fanden dreimal derartige Kommunikationen der Speiseröhre mit den Lufwegen, die keinerlei nachteilige Folgen nach sich gezogen hatten. In diesen Fällen waren die Ösophagusdivertikel sehr steil nach oben gerichtet, so daß sich auf dem Grund nicht so leicht Fäulnis- und Zersetzungsvorgänge etablieren konnten, wie in den nach untengerichteten Divertikeln, in denen Speisereste viel eher stagnieren können.

Viel häufiger, und zwar liegen aus den letzten Jahren zwölf derartige Beobachtungen aus dem hiesigen Institute vor, kommt es aber durch Aspiration von infektiösem Material aus dem Ösophagus zu einer schweren Bronchitis oder zu Aspirationspneumonien, die in Abscedierung übergehen oder zur Lungengangrän führen können.

Fünfmal fanden wir eine durch erweichte Drüsen vermittelte Kommunikation zwischen Ösophagusdivertikel und Pulmonalgefäßen. Der Exitus war in diesen Fällen unter dem Bilde einer ganz profusen Hämoptyse erfolgt.

Wenn die Drüse am Divertikelgrund durch pleuritische Schwielen an die Lunge gelötet ist, kann es bei Erweichungsvorgängen zur Perforation ins Lungengewebe kommen. So sind in der Literatur Fälle niedergelegt, in denen die Kommunikation eines Ösophagusdivertikels mit bronchiektatischen und phthisischen Kavernen beschrieben wird.

In einem bisher einzig dastehenden Falle, der erst kürzlich zur Sektion kam und einen 44jährigen Steinmetz betraf, war die erweichte Drüse am Divertikelgrund mit dem parietalen Blatt der linken Pleura erwachsen und sowohl in den Ösophagus, wie in die Pleurahöhle durchgebrochen. Man gelangte vom Divertikelgrund

Im letzteren Falle gelangt man vom Divertikelgrund aus entweder direkt ins Mediastinum, oder häufiger durch Vermittlung

mit der Sonde durch eine Zerfallshöhle direkt in die linke Pleura, die mit einem eitrig-jauchigen Exsudat erfüllt war. Die betreffende Drüse war außerdem noch nach einem Lungengefäß perforiert; die Perforationsöffnung war aber so klein, daß eine tödliche Blutung nicht stattgefunden hatte. Endlich fand sich noch eine ausgedehnte mediastinale Phlegmone und als eigentliche Todesursache eine serös-eitrige Perikarditis.

In einem ähnlich komplizierten Falle mit ebenfalls dreifacher Perforation war eine erweichte Drüse nach einem Ösophagusdivertikel, nach der Trachea und einer Lungenvene durchgebrochen.

In allen diesen Fällen von Drüsenperforation kann man, wie noch besonders hervorgehoben sei, nicht entscheiden, ob die Perforation wirklich durch Zersetzungsvorgänge im Divertikel und nachträgliche Abscedierung der Umgebung und der Drüse herbeigeführt wurde, oder ob nicht die betreffende Lymphdrüse primär vereiterte und nach der Speiseröhre durchbrach. Beide Fälle kommen sicher vor.

Die Traktionsdivertikel verlaufen für gewöhnlich völlig symptomlos. Ganz besonders sei noch betont, daß, abgesehen von einem einzigen Falle (Tiedemann, cf. Kraus, l. c.), niemals Schluckbeschwerden beobachtet worden sind.

Erst dann, wenn sich ulcerative Vorgänge oder sonstige sekundäre Veränderungen in ihnen abspielen, treten sie klinisch hervor.

Über die Erscheinungen, unter denen die Perforation eines Traktionsdivertikels verläuft, ist bisher noch gar nichts bekannt; die Diagnose ist, soweit mir bekannt, noch nicht gestellt worden.

Um so wünschenswerter erscheint es bei der geschilderten relativen Häufigkeit [2]) der Krankheit, auch das klinische Bild möglichst abzugrenzen, wenn es sich dabei auch begreiflicherweise nur um einen ersten Versuch handeln kann.

Nach den wenigen Fällen [1]), die in den hiesigen Krankenhäusern längere Zeit klinisch beobachtet worden sind, kündigt sich der Beginn der Krankheit bei vorher ganz gesunden Personen regelmäßig durch ein leichtes, ganz unbestimmtes Unwohlsein und leichte Temperatursteigerungen an, wahrscheinlich als Ausdruck der beginnenden ulcerativen Prozesse im Divertikel und in seiner Umgebung. Nach wenigen Tagen tritt höheres Fieber auf, das einen ganz verschiedenen Typus annehmen kann, wie überhaupt der

1) Die Krankengeschichten wurden mir von den betr. Herren in liebenswürdigster Weise überlassen.

2) Perforation eines Traktionsdivertikels wurde hier in etwa $^1/_8$ der Fälle beobachtet. (Nach Starck nur in 10 %.)

weitere Krankheitsverlauf ein verschiedener ist, je nach der Art und Weise, in der sich die Entzündungsvorgänge fortpflanzen.

In dem häufigsten Falle einer Perforation nach der Trachea oder einem Bronchus, geht die Temperatur schnell in die Höhe, es tritt ein starker Husten mit nicht charakteristischem Auswurf auf und gewöhnlich stellen sich sehr bald heftige Brustschmerzen ein, die namentlich beim Husten unerträglich werden. Bei der Untersuchung der Lungen findet man dann diffuse bronchitische Geräusche oder die Erscheinungen eines pleuro-pneumonischen Herdes, nämlich an einer kleinen umschriebenen Stelle oder auch in einem größeren Bezirk, der Schallverkürzung geben kann, feuchte Rasselgeräusche, pleuritisches Reiben und hauchendes oder bronchiales Atmen. Alle Erscheinungen können nach einigen Tagen zurückgehen, bis sie wieder in derselben Weise mit einem neuen Anstieg der Temperatur auftreten. Jetzt findet man an einer ganz anderen Stelle eine Aspirationspneumonie. Dieser Verlauf in Etappen scheint charakteristisch zu sein und erklärt sich daraus, daß die Perforationsöffnung nach der Trachea zu Beginn meist winzig klein ist und sich vorübergehend verschließen kann. Erst wenn sie größer geworden ist, kommt es zur Aspiration größerer Massen und damit zu noch stürmischeren Erscheinungen; das Fieber bleibt kontinuierlich hoch und nimmt u. U. einen remittierenden Charakter an, die Kranken verfallen, werden stark dyspnoisch, der Husten verstärkt sich immer mehr, es treten multiple größere pneumonische Herde auf, die schließlich in Abscedierung oder Gangrän übergehen und dann das entsprechende charakteristische Sputum liefern.

Wenn in wechselnder Weise beide Lungen befallen werden, muß man annehmen, daß die Perforation nach der Trachea, wenn immer nur dieselbe Lunge erkrankt, ist es wahrscheinlich, daß die Perforation nach dem entsprechenden Bronchus erfolgt ist.

Neben allen den geschilderten Erscheinungen, oder unabhängig von ihnen, kann sich dann weiterhin eine serös-eitrige oder jauchige Pleuritis oder Perikarditis entwickeln. Die fortschreitende mediastinale Eiterung kann einen dumpfen Schmerz in der Brust verursachen. Ein Durchbruch nach einem Gefäß führt meist unter einer Hämoptyse rasch zum Exitus.

Es ist selbstverständlich, daß alle die geschilderten Erscheinungen in ganz wechselnder Weise auftreten und alle möglichen anderen Krankheiten vortäuschen können.

In einem im Friedrichstädter Krankenhaus beobachteten Falle trat der ganze Symptomenkomplex am 3. Tag nach einem 4 Tage

anhaltenden starken Erbrechen bei Koprostase ein. Es ist sehr einleuchtend, daß sich gerade beim Erbrechen Speisereste in dem nach oben gerichteten Divertikel fangen konnten.

Die Krankheit erstreckt sich meist nur auf wenige Wochen, kann aber u. U. auch einen mehr chronischen Verlauf annehmen.

Bei allen unklaren Fällen, die Erscheinungen der oben erwähnten Art darbieten, sollte man wenigstens die Möglichkeit eines perforierten Traktionsdivertikels mit ins Auge fassen, zumal die Therapie nicht aussichtslos ist. Alter und Beruf der Kranken können u. U. die Diagnose stützen.

In einem Falle[1]), der im Stadtkrankenhaus Johannstadt behandelt wurde, glaubten wir die Diagnose mit großer Wahrscheinlichkeit stellen zu können.

Es handelte sich um einen 44jährigen Barbier, der genau in der oben angegebenen Weise erkrankte und bei dem wiederholt neue Aspirationspneumonien in beiden Lungen auftraten, regelmäßig mit einem neuen Anstieg der Temperatur. Er bot ein Symptom dar, welches wir für unsere Diagnose verwerten zu dürfen glaubten, nämlich eine ganz umschriebene, sehr starke Klopfempfindlichkeit des Sternums, in der Gegend der Bifurkation, wo die Perforation zu suchen war. Wir führten dieselbe auf eine umschriebene Mediastinitis in der Umgebung der Perforationsstelle zurück. In weiter fortgeschrittenen Fällen könnte man an der erwähnten Stelle vielleicht auch eine Schallverkürzung nachweisen. Um die Diagnose zu stützen, könnte man versuchen, eine Farblösung schlucken zu lassen, um die Farbe unter Umständen im Sputum aufzufinden.

Die Perforation eines Traktionsdivertikels gibt, wie schon oben hervorgehoben wurde, keineswegs eine unbedingt ungünstige Prognose.

Man kann sich bei den Sektionen gelegentlich davon überzeugen, daß kleine Perforationsöffnungen glatt abheilen können.

Um die Abheilung zu beschleunigen und zu befördern, müßte man die Speiseröhre ruhig stellen und ein weiteres Hineingeraten von Speiseteilchen ins Divertikel verhüten.

Beiden Forderungen genügt eine therapeutische Maßnahme, die Herr Obermedizinalrat Dr. Schmaltz in dem oben erwähnten Falle anwenden ließ, nämlich eine durch mehrere Wochen fortgesetzte, systematische Sondenernährung.

---

1) Herrn Obermedizinalrat Dr. Schmaltz sei für die Überlassung des Falles zur Veröffentlichung auch noch an dieser Stelle vielmals gedankt.

In unserem Falle, in dem die geschilderten schweren Erscheinungen 5 Wochen lang bestanden hatten, fiel am 3. Tage der Sondenernährung das Fieber zur Norm ab und nach weiteren 8 Tagen waren alle krankhaften Erscheinungen, einschließlich der Klopfempfindlichkeit des Sternums, fast völlig zurückgegangen. Der Kranke wurde geheilt entlassen. Abgesehen von der Sondenernährung wurde für möglichste Reinhaltung der Luft- und Speisewege gesorgt, indem Patient angewiesen wurde, Terpentinölinhalationen vorzunehmen und wiederholt den Mund zu spülen.

Gegenüber der Perforationsgefahr der Divertikel treten die anderen Veränderungen, die sich in ihnen abspielen können, mehr in den Hintergrund.

Es ist durch mehrere Sektionsbefunde sicher erwiesen, daß sich in den Traktionsdivertikeln ein Carcinom entwickeln kann. Sowohl die dauernden mechanischen und chemischen Reize kann man als ein die Carcinombildung begünstigendes Moment anführen, wie die häufigen Narbenbildungen in den Divertikeln, wenn man an die Carcinome denkt, die aus alten Ulcusnarben entstehen. Wie viele von den Ösophaguskrebsen auf ein Traktionsdivertikel zurückzuführen sind, läßt sich natürlich nicht sagen, da sie fast stets in einem fortgeschrittenen Stadium zur Sektion kommen. Immerhin ist es auffallend, daß sie so häufig im mittleren Drittel der Speiseröhre ihren Sitz haben, wo auch die Traktionsdivertikel zumeist angetroffen werden.

Drittens können die Traktionsdivertikel noch dadurch verhängnisvoll werden, daß sie in Pulsionsdivertikel übergehen. Man hat es dann mit den schon mehrfach erwähnten Traktions-Pulsionsdivertikeln zu tun. Ihre Form ist eine ungemein verschiedene. Es kommen alle Übergänge vor von den Fällen, in denen nur ein Teil der Wand des ursprünglichen Traktionsdivertikels vorgebuchtet ist, bis zu den Fällen, in denen das Traktionsdivertikel in toto in ein Pulsionsdivertikel umgewandelt wurde. Dafür, daß ursprünglich eine Traktion im Spiele war, sprechen immer Residuen von Entzündungsprozessen in der Umgebung, namentlich der Befund von Kohle in der Divertikelwand, Fixationen an benachbarten Organen und der Nachweis anderer echter Traktionsdivertikel in derselben Speiseröhre, endlich u. U. auch die Form des Divertikels. Wenn z. B. die Ausbuchtung des Divertikels nach oben zu stärker ist, als nach unten zu, so läßt sich dieser Befund mit einer reinen Pulsionswirkung nicht ohne weiteres in Zusammenhang bringen.

Der Sitz der Traktionspulsionsdivertikel fällt mit dem der Traktionsdivertikel zusammen, ebenso die Ätiologie und Pathogenese. Letztere ist aber mit der Ausbildung des Traktionsdivertikels noch nicht abgeschlossen; dasselbe wird vielmehr durch Innendruck nachträglich noch vergrößert.

Es scheint im allgemeinen ein seltenes Ereignis zu sein, daß die Traktionsdivertikel durch Pulsion vergrößert werden, wahrscheinlich deshalb, weil sie so oft durch benachbartes, schwieliges Gewebe gestützt werden. Nur jene Traktionsdivertikel, in deren Umgebung sich eine stärkere Narbenentwicklung nicht findet und bei denen die Muskulatur stark ausgezogen und dadurch beträchtlich verdünnt wird, schaffen umschriebene, muskelschwache Stellen der Speiseröhrenwand und bieten damit, wie oben näher ausgeführt wurde, dem Innendruck beim Schlingakt einen Angriffspunkt dar.

Die klinische Bedeutung der Traktions-Pulsionsdivertikel deckt sich mit der der ösophagealen Pulsionsdivertikel.

Zum Schluß ist es mir ein Bedürfnis, meinem hochverehrten früheren Chef, Herrn Obermedizinalrat Professor Dr. Schmorl, dem ich die Anregung zu dieser Arbeit verdanke, für die Überlassung des Materials und für die freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung desselben, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Nachtrag bei der Korrektur:

Kürzlich demonstrierte Dr. Geipel in der Gesellschaft für Natur- und Heilkunde zu Dresden einen bisher einzig dastehenden Fall (Referat erscheint demnächst in der Münch. Med. Woch.), der beweist, daß die perforierten Traktionsdivertikel des Ösophagus nicht nur lokale, auf ihre Umgebung beschränkte, vornehmlich auf dem Lymphweg sich ausbreitende Krankheitsprozesse zur Folge haben, sondern u. U. auch zu einer Allgemeininfektion des Organismus auf hämatogenem Wege führen, und ausgesprochen septische Krankheiten bedingen können.

Es handelte sich um einen 54jährigen Zimmermann, der seit etwa 14 Tagen über unbestimmte Krankheitserscheinungen geklagt hatte (Frösteln, Schwitzen, Appetitlosigkeit), bei der Einlieferung ins Johannstädter Krankenhaus aber bereits das typische Bild der Cerebrospinalmeningitis darbot und unter Zunahme der meningitischen Erscheinungen schon am 3. Tag nach der Einlieferung zum Exitus kam. Bei der Sektion fand sich eine eitrige Cerebrospinalmeningitis, und als deren wahrscheinlicher Ausgangspunkt eine aus einem erweiterten Bronchialdrüsenpaket hervorgegangene Absceßhöhle, in die man von einem perforierten Traktionsdivertikel des Ösophagus aus gelangte. Ein großer septischer Milztumor wies auf die Allgemeininfektion des Körpers hin.

XXXII.

Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Leipzig.

Über Bronchitis fibrinosa.

Von

Dr. Gustav Liebermeister,

Assistenzarzt der Klinik.

Die fibrinöse Bronchitis ist eine recht seltene Krankheit. In der Sammlung der hiesigen medizinischen Klinik befinden sich die ausgehusteten Bronchialgerinnsel von 12 Fällen von Bronchitis fibrinosa. Ich habe diese Präparate im Anschluß an einen auf meiner Station beobachteten Fall untersucht.

Es sei ein Auszug aus der Krankengeschichte des jüngst in der Klinik beobachteten Falles vorangestellt.

1. Fall. Ludwig Sch., verheirateter Arbeiter, 45 Jahre alt, in die medizinische Klinik aufgenommen am 27. April 1903.

Aus der Vorgeschichte des Patienten ist folgendes bekannt: In der Familie sind Lungenleiden nicht vorgekommen. Patient selbst war bisher immer gesund. Die jetzige Krankheit begann Ende Dezember 1902. Im Januar 1903 erkrankte Patient akut unter Temperaturanstieg bis 40°; dabei begann er typische Bronchialgerinnsel auszuhusten. Nach 4 Wochen hatten die bedrohlichen Erscheinungen abgenommen, jedoch bekam Patient immer noch von Zeit zu Zeit Anfälle von starkem Husten, worauf im Auswurf die weißlichen Gerinnsel sich fanden. Atemnot war bei den Anfällen nicht vorhanden, auch wurden die Gerinnsel ohne Schmerzen und ohne größere Anstrengung ausgehustet. In der letzten Zeit vor der Aufnahme will Sch. stark an Gewicht abgenommen haben. Seit 7 Jahren arbeitet er in einer Buchdruckerei als Sortierer von Lettern. Es soll in dem Arbeitsraume für gute Lüftung und Ventilation gesorgt sein.

Befund bei der Aufnahme: Kleiner schmächtiger Mann von blasser Gesichtsfarbe, in etwas reduziertem Ernährungszustand. Körpertemperatur nicht erhöht. Körpergewicht 52,5 kg. Die Nase zeigt normalen Befund. Pharynxschleimhaut ganz leicht gerötet, Zunge etwas belegt. Die Haut des Rückens und der Brust ist überempfindlich und sehr reizbar, so daß auf leichtes Bestreichen mit dem Stiel des Perkussionshammers starke lokale Hyperämie entsteht.

Thorax mäßig gut gewölbt, wird bei der Atmung beiderseits symmetrisch, aber nur oberflächlich bewegt. Untere Lungengrenzen stehen beiderseits tief, sind in- und exspiratorisch nur wenig verschieblich. Nirgends über den Lungen Schallabschwächung. Überall rein vesikuläres Atmungsgeräusch ohne Nebengeräusche. Herzbefund normal. An allen übrigen Organen nichts Abnormes.

Das Sputum wird nach zahlreichen Hustenstößen ohne Atemnot und ohne Anstrengung herausgefördert. Die Menge ist gering. Das Sputum reagiert neutral, ist schleimig, mit vielen Luftblasen untermengt, nirgends blutig gefärbt. Beim Ausbreiten in Wasser finden sich 2 ca. 5 cm lange Gerinnsel mit dichotomischer Teilung, Ausgüsse der kleineren und kleinsten Bronchien darstellend.

Verordnung: Natr. jodat. 3 mal täglich 1 g.

Über den Verlauf der Krankheit seien die folgenden Angaben aus der Krankengeschichte angeführt:

5. Mai 1903. Zustand unverändert. Täglich werden 2 bis 3 Gerinnsel von 5—8 cm Länge ausgehustet.

10. Mai 1903. Im Traube'schen Raum und links hinten unten geringes Exsudat; in der Höhe der linken 3. Rippe fühl- und hörbares pleuritisches Reiben. Patient fühlt das Reiben selbst, ohne dabei Schmerzen zu empfinden.

16. Mai 1903. Exsudat im Traube'schen Raum verschwunden, links hinten unten noch 3 Querfinger hoch nachweisbar. Oberhalb des Exsudates hört man noch weiches Reiben. Rechts hinten unten Knisterrasseln und weiches Reiben, keine Dämpfung. Seit 4 Tagen werden keine Gerinnsel ausgehustet, dagegen mäßige Mengen zähen schleimigeitrigen Auswurfs. Patient zeigt sich psychisch leicht erregbar, bekommt aus Anlaß der klinischen Vorstellung eine Pulsfrequenz von 130 ohne wesentliche Temperatursteigerung. Am Herzen ist nichts Abnormes nachweisbar.

4. Juni 1903. In den letzten Tagen traten wieder Gerinnsel auf, die zum Teil mit einer ganz dünnen, sanguinolenten Schleimschicht besetzt sind. Das Exsudat und das Reibegeräusch sind verschwunden.

10. Juli 1903. Im Traube'schen Raum ist wieder ein Exsudat nachweisbar.

10. August 1903. Links hinten unten noch Dämpfung mit abgeschwächtem Atmungsgeräusch. Oberhalb deutliches Reiben. Patient verläßt auf eigenen dringenden Wunsch das Krankenhaus. Während des ganzen Krankenhausaufenthaltes hatte Patient meist normale Temperaturen; hier und da traten geringe abendliche Steigerungen auf, einmal bis auf 37,9° (Achselhöhle). Die Pulsfrequenz war eine sehr schwankende, zwischen 64 und 130 Schläge in der Minute. Auch die Atmungsfrequenz war, besonders im Anfang des Krankenhausaufenthaltes, eine sehr wechselnde, im Minimum 16, im Maximum 36 Atemzüge. Das Körpergewicht bei der Entlassung betrug 56,8 kg.

Am 25. Oktober 1903 kam Patient zu einer Nachuntersuchung in die Klinik. Er hatte 5 Wochen gearbeitet, fühlte sich sehr wohl, sah auch sehr gut aus. Gerinnsel hat er in der letzten Zeit nicht wieder ausgehustet. Der Lungenbefund war folgender: Rechts hinten, abwärts

vom Angulus scapulae weiches samtartiges Reiben, desgleichen links vorn im 5. Interkostalraum. Die linke hintere untere Lungengrenze steht 2 Querfinger höher als die rechte, ist nicht verschieblich. Im Traubeschen Raum kein Exsudat. Links vorn vereinzelte trockene feinblasige Rasselgeräusche. Beide Lungenspitzen sind frei. Symptome von Herzhypertrophie und von Arteriosklerose fehlen.

Bei weiteren Nachuntersuchungen — die letzte fand im Februar 1904 statt — zeigte sich ein ganz allmähliches Zurückgehen der lokalen Erscheinungen. Das subjektive Befinden des Patienten ist ein sehr gutes. Gerinnsel hustet er selten aus, etwa alle 3 Wochen eins; sie werden ohne jede Anstrengung herausgefördert.

Alle ausgehusteten Gerinnsel lassen aus ihrer Form und aus der Art ihrer Verzweigung erkennen, daß sie aus einem und demselben Bronchus stammen. Sie sind 5—8 cm lang, bis zu 5 mm dick, die feinsten Verzweigungen sind mit bloßem Auge eben noch zu erkennen. Die Gerinnsel stellen Ausgüsse der mittleren, kleineren und kleinsten Bronchien dar, sind dichotomisch verzweigt. Sie sind wenig kompakt, von glasig durchsichtigem Aussehen, von grauweißer Farbe, und mit perlschnurartig aneinandergereihten Luftblasen von Stecknadelspitze- bis Stecknadelkopfgröße durchsetzt. In Wasser ausgebreitet schwimmen die Gerinnsel infolge ihres Luftgehaltes.

Bei mikroskopischer Betrachtung der frischen Gerinnsel erkennt man, daß sie aus parallel zu Bändern angeordneten, stark lichtbrechenden Fibrillen bestehen, an denen Leukocyten in mäßiger Zahl hängen; Bronchialepithelien sind in dem Auswurf nur in mäßiger Menge vorhanden. An den letzten feinsten Enden der Gerinnsel sind die Fibrillen vielfach wirbelartig umeinander herumgeschlungen; teilweise laufen sie in Curschmann'sche Spiralen aus. Diese sind mäßig häufig, immer nur am Ende der feinsten Gerinnsel zu finden. Charcot-Leyden'sche Kristalle waren nie zu finden, ebenso nie eosinophile Zellen.

Bei der bakteriologischen Untersuchung des Sputums fehlten Tuberkelbazillen stets. In den Gerinnseln finden sich Kokken in kleinen länglichen Haufen. Die Gerinnsel wurden in 10 mal gewechselter steriler Flüssigkeit ausgewaschen und dann auf Agarplatten verarbeitet: es ist Staphylococcus pyogenes albus in Reinkultur gewachsen.

Das makroskopische Verhalten der Gerinnsel, ihr glasig-durchscheinendes Aussehen, ihr wenig kompaktes Gefüge, ihre große Elastizität, hatten den Gedanken nahe gelegt, daß es sich vielleicht um reine Mucingerinnsel handle, wie solche in neuerer Zeit öfter beschrieben worden sind. Ich habe daher Herrn Professor Siegfried gebeten, die Gerinnsel chemisch auf ihren etwaigen Gehalt an Fibrin zu prüfen. Es ist ihm gelungen, Flocken von Fibrin darin nachzuweisen. Herr Prof. Siegfried war so liebenswürdig, mir über die von ihm vorgenommene Untersuchung die folgenden Angaben zu machen:

„Die mit Wasser gewaschenen Flocken lösten sich nicht in 0,1 proz. Natronlauge binnen 6 Stunden, sondern quollen in dieser nur auf. Sie quollen typisch in 0,2 proz. Salssäure, ohne sich in 24 Stunden zu lösen. Als zu den so bei 38° gequollenen Flocken eine geringe Menge einer wirksamen Pepsinlösung gegeben wurde, lösten sie sich in wenigen Minuten auf.

Nach diesem Verhalten sind die mit verdünnter Natronlauge behandelten Flocken als aus Fibrin bestehend anzusehen."

Zum Zweck der mikroskopischen Untersuchung gefärbter Präparate wurden Stücke der Gerinnsel nach Formalinfixierung, Wässerung und Härtung in aufsteigendem Alkohol in Paraffin eingebettet und daraus Schnitte von 5 μ Dicke hergestellt. Es wurde gefärbt mit Hämatoxylineosin, mit Mucikarmin nach P. Mayer (Grübler), mit Thionin, ferner nach der Weigert'schen und nach der Kockel'schen Fibrinfärbemethode. Die Färbung mit Thionin gelang am besten nach der von P. Mayer und Zimmermann angegebenen Modifikation der Hoyer'schen Färbemethode: es wurden die auf den Objektträger aufgeklebten Schnitte ohne Entfernung des Paraffin in dünner Thioninlösung ca. 5 Minuten gefärbt, abgetrocknet, in Xylol vom Paraffin befreit und in Canadabalsam eingebettet. Die auf diese Art gefärbten Schnitte haben bis 3 Monate nach der Färbung die Farbe und auch die Metachromasie fast ausnahmslos sehr schön festgehalten, sind aber im Laufe von weiteren 2 Monaten erheblich abgeblaßt. Die Metachromasie war am besten zu sehen bei künstlichem Licht, das nicht zu wenig rote Strahlen enthielt. Fast ebensogut ist sie hervorgetreten in Mikrophotogrammen, weil die metachromatisch rot gefärbten Partien als dunkel, die blau gefärbten als hell auf die photographische Platte wirken.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte ein Gerüst von ziemlich homogenen, leicht gewellten Balken, teils von geringer, teils von größerer Dicke; überall zwischen den sich durchkreuzenden Lamellen finden sich größere und kleinere Hohlräume, so daß man ein, teilweise sehr weitmaschiges Netz vor sich hat. In diesem Balkennetz sieht man verstreute einzelne Zellen mit annähernd rundem Kern, an einzelnen Stellen sind diese in etwas größerer Zahl vorhanden. Eosinophile Zellen finden sich nicht. Bei der Weigert'schen Fibrinfärbemethode ist das Balkennetz ziemlich gleichmäßig violett, nach der Kockel'schen braungrau bis blauschwarz gefärbt. Nirgends heben sich nach diesen beiden Methoden einzelne Fasern besonders stark hervor. Bei den mit Mucikarmin gefärbten Präparaten hat sich alles leuchtend rosarot gefärbt, die fibrilläre Struktur der Balken tritt dabei deutlich hervor. Sehr übersichtliche Bilder geben die mit Thionin gefärbten Schnitte. Sie zeigen ein von verschieden dicken Balken gebildetes Netz. Die Balken sind im allgemeinen blau gefärbt, zeigen aber überall kleinere und größere, sich sehr distinkt abhebende rote Einschlüsse, teils in Form von kleineren oder größeren Platten, teils als sehr feine Fasern. Auch die rot gefärbten Platten lassen sich bei stärkerer Vergrößerung in sehr feine Fibrillen, die sich durchkreuzen, auflösen. Die metachromatischen Par-

tien finden sich durch das ganze Präparat verstreut, sowohl peripher als auch zentral gelagert. Die Zellkerne haben sich blauviolett gefärbt.

Wir haben es also hier zu tun mit einem Fall von idiopathischer chronischer fibrinöser Bronchitis. Für die Ätiologie dieses Falles kommen als disponierende Momente in Betracht die Beschäftigung des Patienten mit Blei in wahrscheinlich ziemlich staubiger Luft und die schwächliche Konstitution des Kranken. Ob dem aus den Gerinnseln in Reinkultur gezüchteten Staphylococcus pyogenes albus in ätiologischer Beziehung sehr großer Wert beizulegen ist, wie dies z. B. Sokolowski (43) tut, halte ich bei der Ubiquität dieses Coccus für recht fraglich. Eine tuberkulöse Affektion ist so gut wie ausgeschlossen.

Bemerkenswert ist bei diesem Fall, daß, entgegen der Regel, die Gerinnsel ohne besondere Anstrengung und ohne Atemnot expektoriert wurden, wie dies für einzelne Fälle schon Riegel (36), Kußmaul (28) u. a.[1]) erwähnt haben.

Die Gegenwart Curschmann'scher Spiralen, die bei Bronchitis fibrinosa bis jetzt nur von wenig Autoren[2]) gesehen worden sind, ist uns ein Zeichen dafür, daß der mit Schleim- und Fibrinausscheidung verbundene Prozeß sich bis in die Bronchiolen erstreckt hat (vgl. Curschmann l. c.).

Zur Bildung des so häufig die Bronchitis fibrinosa komplizierenden Asthma (vgl. Posselt) ist es in diesem Fall nicht gekommen.

Die von einer größeren Anzahl von Forschern[3]) bei Bronchitis fibrinosa beobachteten Charcot-Leyden'schen Kristalle fehlten in diesem Falle stets, ebenso die eosinophilen Zellen.[4])

Es war nun von Interesse, zu sehen, wie sich andere Fälle von Bronchitis fibrinosa verhielten, und so habe ich im Anschluß an den oben beschriebenen Fall die zahlreichen Gerinnsel, welche in der Sammlung der Leipziger medizinischen Klinik vorhanden

---

1) Adsersen (1), Chvostek (6), Eisenlohr (11), Hoffmann (23), Zenker (47), Reinke (35), Sklarek (42), s. Literaturverzeichnis.

2) Escherich (12), Model (30), Ortner (31), Riegel (36), Sokolowski (43), Vierordt (46).

3) Charcot (5), Curschmann (7), Escherich (12), Fräntzel (13), Friedreich (14), Fritzsche (15), P. Koch (26), R. Koch (27), Model (30), Pichini (32), Pramberger (34), Riegel (36), Schittenhelm (37), Sokolowski (43), Strauß (45), Vierordt (46), Zenker (47).

4) Vgl. Fritzsche (15), Ortner (31), Ad. Schmidt 38), Sokolowski (43).

sind, genauer untersucht.[1]) Gegenstand der Untersuchung waren, den oben beschriebenen Fall mit eingerechnet, zwölf Fälle von Bronchitis fibrinosa und ein in der Agone von einem schwer Herzleidenden ausgehusteter Abguß der großen Bronchien. Zum Vergleich wurden noch untersucht vier Präparate von diphtherischen Bronchialausgüssen und zwei Fälle von Enteritis pseudomembranacea. Eine chemische Untersuchung war bei den zum Teil aus älterer Zeit stammenden Alkoholpräparaten nicht möglich, und so war ich auf das Ergebnis der Färbemethoden allein angewiesen. Die Krankengeschichten teile ich, soweit sie mir zugänglich waren, in kurzem Auszug mit. Die Technik bei Anfertigung der Schnitte und bei der Färbung war die gleiche wie bei dem ersten Fall.

2. Fall. Karl Cl., 65 Jahre alt, in die medizinische Klinik aufgenommen am 17. Februar 1902.

Aus der Anamnese sei angeführt, daß ein Sohn des Patienten lungenleidend ist. Die übrige Familie ist gesund. Die jetzige Erkrankung besteht seit ungefähr 18 Jahren: Kurzatmigkeit, Husten und eigentümlicher weißer, fadenartiger Auswurf. Cl. bekommt hier und da Anfälle von stärkerer Atemnot, so daß er im Bett aufrecht sitzen muß. Nach dem Aushusten größerer Partien fühlt er sich erleichtert. Fieber, Nachtschweiße, Gewichtsabnahme, Bluthusten sind nicht vorhanden gewesen. Patient war bis vor 3 Jahren Tuchmacher und ist dabei der Einatmung von viel Staub ausgesetzt gewesen. Jetzt arbeitet er als Bauarbeiter im Freien.

Befund bei der Aufnahme: Kleiner, leidlich genährter Patient von gesundem Aussehen.

Thorax breit, tief, mit stark vorspringendem Angulus Ludovici, stumpfem epigastrischem Winkel. Atmung ausgiebig und gleichmäßig. Lungenspitzen beiderseits gleich hoch, untere Lungenränder auf beiden Seiten gleich hoch stehend, mäßig verschieblich. Überall sonorer Schall. Atmungsgeräusch vesikulär, zum Teil mit verlängertem Exspirium und diffus verbreiteten trockenen Rasselgeräuschen.

Am Herzen normale Verhältnisse. Puls von guter Spannung und Füllung. Arterienrohr rigide. Abdomen, abgesehen von rechtsseitigem Leistenbruch, ohne Besonderheiten.

Der Auswurf ist schleimig-eiterig mit zum Teil bis zu Handteller großen Fibrinausgüssen des Bronchialbaumes. Keine eosinophilen Zellen, keine Spiralen.

Patient wurde am 27. März 1902 bei gutem subjektivem Befinden entlassen, nachdem er in der letzten Zeit nur noch sehr wenige Gerinnsel ausgehustet hatte. Die Temperatur war im allgemeinen nicht

---

1) Meinem hochverehrten Chef, Herrn Geheimerat Curschmann, spreche ich für die Überlassung des Materials und für das wohlwollende Interesse, das er meiner Arbeit entgegengebracht hat, meinen verbindlichsten Dank aus.

erhöht. An einzelnen Tagen kamen Steigerungen bis 37,5° vor. Die Atmungsfrequenz war im Durchschnitt 20, der Puls zwischen 60 und 100 schwankend.

Die in der Sammlung aufbewahrten Gerinnsel sind je ca. 5 cm lang, bis zu 2—3 mm dick, von grünlichweißer Farbe; sie sind substanzarm, im Innern größtenteils hohl, etwas plattgedrückt.

Die gefärbten Schnitte zeigen ein dem ersten Falle sehr ähnliches Bild. Man sieht längliche gewellte Bänder, welche Hohlräume umschließen. Der Zellgehalt ist ein sehr geringer. Bei der Weigertschen Fibrinfärbemethode hat sich das ganze Präparat gleichmäßig gefärbt; nach der Kockel'schen Methode erhält man graublaue, nicht sehr distinkt gefärbte wellige Bänder. Mit Mucikarmin hat sich das ganze Präparat schwach rosa gefärbt; einzelne Faserzüge heben sich, leuchtend rosarot gefärbt, hervor. Bei Thioninfärbung erhält man blau gefärbte wellige Züge von feinfaseriger Struktur; mäßig zahlreiche Fasern haben sich sehr distinkt metachromatisch violettrot gefärbt.

Fall 3. Ein an schwerer ulceröser Lungenphthise leidender Patient hustet $1^1/_2$ Jahre vor dem Tode einige Bronchialgerinnsel aus. Bei der Sektion findet sich neben Lungen-, Kehlkopf- und Darmtuberkulose noch Amyloid der Milz und der Nieren, jedoch nichts, was auf Bronchitis fibrinosa deutet.

Die in Alkohol aufbewahrten Gerinnsel sind 7 cm lang, bis 4 mm dick, von grünlich grauer Farbe, größtenteils hohl. Sie endigen in feinsten, eben noch sichtbaren Fäserchen.

Die gefärbten Schnitte zeigen ein zartes, sehr zellarmes Balkengerüst mit wenig Lücken. Bei Thioninfärbung ist das Balkengerüst blau und enthält mäßig zahlreiche metachromatische Fasern; mit Mucikarmin hat sich das ganze Präparat schwach rosa gefärbt.

Fall 4. Die Gerinnsel stammen von einem Fall aus der Privatpraxis des Herrn Geheimrat Curschmann vom Anfang des Jahres 1903. Der Patient hat im Anschluß an Influenza große Mengen von Gerinnseln ausgehustet.

Die Gerinnsel sind kompakter und derber als die vorhergehenden, ihre Oberfläche ist rauh. Die Gerinnsel hatten in frischem Zustand nicht die Durchsichtigkeit und Helligkeit, auch nicht den Luftgehalt der von dem ersten Fall stammenden Ausgüsse. Ihre Farbe war gelblichweiß. Ihre Form läßt sehr deutlich erkennen, daß sie alle dem gleichen Bronchus entstammen. Ihre Länge beträgt bis zu 10 cm, ihre größte Dicke 5 mm; die kleinsten Endverzweigungen sind eben noch mit bloßem Auge zu erkennen.

An den gefärbten Schnitten sieht man eine ziemlich homogene, leicht wellig gestreifte Grundsubstanz mit mäßig zahlreichen eingelagerten Zellen; eosinophile Zellen fehlen. Die Substanzbrücken sind breit, die Lücken klein. Bei Weigert'scher Fibrinfärbung finden sich an einer Stelle am Rande des Präparates zahlreiche in Haufen angeordnete Kokken. Bei Anwendung der Immersion läßt sich die homogene Substanz in ein Netz von feinsten Fibrillen auflösen. Bei Thioninfärbung ist die größere Masse der Grundsubstanz blau gefärbt;

an mehreren Stellen jedoch durchziehen feinste, metachromatisch violettrot gefärbte, distinkte Fasern das Bild. Mit Mucikarmin hat sich das ganze Präparat sehr blaß rosa gefärbt, mehrere Faserzüge zeigen stärkere Färbung.

Fall 5. Sammlungspräparat, „Bronchitis fibrinosa" bezeichnet. Über den Krankheitsverlauf ist nichts zu eruieren gewesen.

Die Präparate stellen makroskopisch ziemlich derbe, bräunlichrosa gefärbte Gerinnsel von bis zu 10 cm Länge dar. Zum Teil sind die Gerinnsel etwas platt gedrückt.

Die gefärbten Schnitte lassen teils mäßig breite Bänder, teils feine, verflochtene Netze mit großen Zwischenräumen erkennen. Der Zellgehalt ist gering. Eosinophile Zellen sind nicht vorhanden. Bei Weigert'scher Fibrinfärbung sieht man in den feinen Bändern massenhaft in Haufen angeordnete Kokken und Stäbchen. Bei starker Vergrößerung zeigt sich, daß die breiten Bänder sich aus feinen Fibrillen zusammensetzen. Bei Thioninfärbung ist alles blau, nirgends Metachromasie. Die Zellkerne erscheinen hellviolett. Auch bei dieser Färbung sind Massen von Kokken zu finden. Die Kockel'sche Fibrinfärbung und die Mucikarminfärbung geben dieselben Resultate wie bei den früheren Präparaten.

Fall 6. Sammlungspräparat, makroskopisch bis zu 6 cm lange, teilweise etwas plattgedrückte Gerinnsel von grauweißlicher Farbe. Die Dicke schwankt zwischen 4 mm und eben noch erkennbaren feinsten Fäden.

Im allgemeinen ist der mikroskopische Befund der gleiche wie bei Fall 5, nur ist der Zellgehalt ein etwas größerer, und bei Thioninfärbung finden sich geringe rosaviolette Einsprengungen in das blau gefärbte Balkennetz. Bakterien lassen sich nicht nachweisen.

Fall 7. Sammlungspräparat: Gelbrosa gefärbte, bis 5 cm lange, mäßig konsistente, bis zu 4 mm dicke Gerinnsel mit feinsten Verästelungen.

Bei mikroskopischer Betrachtung ist zu erkennen, daß die Schnitte nach allen Methoden sich recht schlecht gefärbt haben, wohl infolge zu großen Alters. Das Bild gleicht dem der beiden vorhergehenden Präparate. Bakterien sind nicht nachweisbar. Bei Thioninfärbung fehlt die Metachromasie.

Fall 8. Sammlungspräparat, grauweiße, bis zu 4 cm lange Gerinnsel von geringerer Konsistenz als die vorhergehenden.

Die Schnitte färben sich schlecht. Zellkerne fehlen. Bei Thioninfärbung ist keine Metachromasie vorhanden.

Fall 9. Sammlungspräparat, 10 cm langes Bronchialgerinnsel, dessen größte Dicke 8 mm beträgt. Es stellt Ausgüsse eines großen und vieler mittlerer Bronchien dar. Das Gerinnsel ist etwas plattgedrückt, ziemlich kompakt, von grauer Farbe.

Die mäßig gut gefärbten Präparate verhalten sich wie bei den vorhergehenden Fällen. Bei Thioninfärbung fehlt die Metachromasie. Bakterien sind nicht nachzuweisen.

Fall 10. Sammlungspräparat, 5 cm langes, ziemlich kompaktes weißes, verästeltes Gerinnsel mit kreisrundem Querschnitt.

Mikroskopisch erkennt man ein mäßig zellreiches feines Fasernetz mit kleinen Lücken. An einzelnen Stellen finden sich stärkere Zellanhäufungen. Bei Thioninfärbung ist keine Metachromasie vorhanden.

Fall 11. Sammlungspräparat, anscheinend ziemlich alt: Rauhes, ziemlich kompaktes ca. 5 cm langes, plattgedrücktes Gerinnsel, dessen größte Dicke 5 mm beträgt. Die feinsten Ausläufer sind eben noch mit unbewaffnetem Auge zu erkennen.

Die gefärbten Präparate sind den vorigen sehr ähnlich. Der Zellgehalt ist ein geringerer. Die Thioninfärbung ergibt keine Metachromasie.

Fall 12. Sammlungspräparat. Es ist ein dem vorigen ähnliches ca. 8 cm langes, etwas weniger kompaktes Gerinnsel.

Die gefärbten Schnitte stellen ein ziemlich weitmaschiges, wenig zellhaltiges Netz mit großen Lücken dar. Mucikarmin ergibt gute Rosafärbung. Bei Thioninfärbung erhält man blaue Bänder mit vielen metachromatisch rotgefärbten Streifen.

Fall 13. Es handelt sich um 2 große Bronchialgerinnsel, welche kurz vor dem Tode von einem an Coronarsklerose leidenden Patienten ausgehustet wurden. Herr Geheimrat Curschmann war so gütig, mir die folgenden Angaben über diesen in der Privatpraxis beobachteten Fall zu überlassen: Herr K., Mann von ca. 60 Jahren, leidet seit seiner Jugend an einer Coxitis mit leicht eiternder Fistel. Von je her war Patient körperlich zart und schwächlich; dabei war er von hervorragender geistiger Leistungsfähigkeit, so daß er lange Jahre ein großes Amt führen konnte. Ein Jahr vor dem Tode tritt im Anschluß an allerschwerste fortgesetzte psychische Alterationen der erste Anfall von Angina pectoris auf. In den letzten 3 Monaten des Lebens kamen schwere und leichte Anfälle abwechselnd vor. Sie gingen einher mit den charakteristischen in den linken Arm ausstrahlenden Schmerzen in der Herzgegend, starkem Oppressionsgefühl, ganz kleinem, aussetzendem Puls. In den letzten Wochen traten Ödeme der Beine ein. Über den Lungen fand sich mäßige Bronchitis, im Sputum bei einmaliger Untersuchung keine Herzfehlerzellen. Am Herzen ließ sich geringe Dilatation des linken Ventrikels nachweisen, während der rechte Ventrikel anscheinend nicht vergrößert und erweitert war. Die Herztöne waren leise, rein. An den Nieren waren keine Veränderungen nachzuweisen, im Urin kein Eiweiß.

Am Tage vor dem Tode und am Todestag erfolgte nach heftigen Dyspnoeanfällen die Expektoration von je einem Gerinnsel.

Die beiden Gerinnsel sind je 15 cm lang, bis zu $1^1/_4$ cm dick, die feinsten Verzweigungen haben die Dicke mittlerer Bronchien. Ihre Form läßt erkennen, daß sie aus einem und demselben Bronchus stammen.

An den gefärbten Schnitten erkennt man ein Netz von Bändern mit größeren und kleineren Lücken. Der Zellgehalt ist ein geringer.

Stellenweise sind die Gerinnsel kompakter und weisen nur kleine Lücken auf. Bei den nach der Kockel'schen Methode gefärbten Schnitten zeigt sich ein feines, violettgrauschwarz gefärbtes Faserwerk, welches eine homogene, schwach graubraune Grundsubstanz einschließt. Bei Thioninfärbung findet sich eine ganze Menge von Fasern und Fasersystemen, die metachromatisch rot und rotviollet gefärbt, aus dem übrigen blau gefärbten Balkennetz hervorleuchten. Alle metachromatischen Partien zeigen feinen fibrillären Bau. Mit Mucikarmin hat sich das ganze Präparat schwach rosa gefärbt. Eine bedeutende Zahl von Fasern — entsprechend den mit Thionin metachromatisch gefärbten — sind leuchtend rosa und heben sich aus dem matter gefärbten Rest stark heraus.

Es zeigt sich somit daß diese Gerinnsel, ebenso wie die in der Literatur beschriebenen, bei Zirkulationsstörungen[1]) und die nach Thoracocentese[2]) ausgehusteten Bronchialausgüsse sich nicht wesentlich von den bei echter Bronchitis fibrinosa ausgehusteten Gerinnseln unterscheiden.

Zum Vergleich mit diesen Fällen von fibrinöser Bronchitis habe ich 4 Präparate von absteigender Diphtherie nach den gleichen Methoden untersucht. Es handelte sich teils um bandwurmähnliche platte unverzweigte, teils um membranöse, verzweigte Gerinnsel von gelbweißer Farbe und derber, fast lederartiger Konsistenz. Vor allem anderen fiel an den gefärbten Präparaten im Gegensatz zu den oben beschriebenen Gerinnseln der viel größere Gehalt an Zellen auf. Diese sind in ein feinfaseriges Netz eingebettet, das nach der Kockel'schen Methode sich viel distinkter dunkelschwarzblau als die Gerinnsel von Bronchitis fibrinosa, mit Thionin dunkelblau, nach der Weigert'schen Fibrinfärbemethode violettblau färbt. An einzelnen Stellen der Präparate ist der Zellgehalt etwas geringer, so daß hier ein der Bronchitis fibrinosa etwas ähnlicheres Bild entsteht. Bei Thioninfärbung vermissen wir die Metachromasie. Nur an einem Präparat fanden sich ganz vereinzelt rotviolette Fasern. Mucikarmin gibt bei langer Einwirkung ganz schwache diffuse Färbung.

Endlich hatte ich Gelegenheit, die mit den Fäces entleerten Membranen von zwei an Enteritis pseudomembranacea leidenden Kranken zu untersuchen. Das eine stammt aus der Sammlung der medizinischen Klinik. Es stellt makroskopisch einen wurmartigen, teilweise verzweigten Fetzen dar.

Mikroskopisch läßt es keine Zellen erkennen, sondern eine ziemlich homogene Grundsubstanz, die in sehr verschwommenen Netzen und Bändern gruppiert erscheint, so daß das mikroskopische Bild am ehesten an feine Wolkengebilde erinnert. Es finden sich in den Präpa-

---

1) Vgl. Bernoulli (2), Degen (8), Eichhorst (10), Grandy (17), Habel (18) Hints (21), Ortner (31), Schittenhelm (37), Stark (43).

2) Hampeln (19) Magenau (29), Ortner (31), Scriba (41).

raten Unmengen von Bakterien, große Haufen von kleinen, etwas plumpen Stäbchen (Bacterium coli?).

Das andere Präparat stammt von einem Mann, der an einem zwischen Blase und Darm gelegenen Abseß litt und wurmartige Gerinnsel im Stuhl entleerte. Die Untersuchung der frischen Gerinnsel ergab, daß es sich vielfach um einen kompakteren Kern mit einem substanzarmen schleimigen Mantel handelte. In den späteren Zeiten des in Heilung durch Perforation des Abscesses in den Darm ausgehenden Falles fand ich viele rein schleimige, sulzige Gerinnsel im Stuhl. Das mikroskopische Bild der Gerinnsel war das gleiche wie im vorhergehenden Fall.

Es hat sich demnach aus der Untersuchung dieses größeren Materials folgendes ergeben:

Die von einem schwer Herzkranken (Fall 13) in der Agone ausgehusteten Gerinnsel unterscheiden sich nur durch ihre enorme Dicke von den bei echter Bronchitis fibrinosa ausgehusteten Ausgüssen. Im histologischen Bau und im chemischen Verhalten besteht bei Anwendung obiger Methoden vollkommene Übereinstimmung. Wir werden diesen Fall im folgenden bei der echten Bronchitis fibrinosa mitzählen.

Streng zu trennen ist die idiopathische Bronchitis fibrinosa von der absteigenden Diphtherie und von den Fällen, in denen unter Freibleiben des Larynx bei Anwesenheit des Löfflerschen Bazillus sich Tracheal- und Bronchialgerinnsel bilden. Diese Trennung ist nicht bloß bezüglich der Ätiologie der Fälle notwendig, sondern auch bezüglich der Morphologie der dabei produzierten Gerinnsel. Bei der echten Bronchitis fibrinosa haben wir Gerinnsel von wabigem Bau, die das Bronchiallumen mehr oder weniger vollständig ausfüllen und meist einen mäßigen Luftgehalt aufweisen. Mikroskopisch finden wir ein stark mit Hohlräumen durchsetztes Balkengerüst mit sehr geringem Zellgehalt. Das Balkengerüst besteht in der Mehrzahl der Fälle aus einem Gemenge von Fibrin und Schleim, vielleicht in einer Reihe von Fällen auch aus reinem Fibrin (s. u.).

Bei der absteigenden Diphtherie werden dem diphtherischen Tonsillen- und Larynxbelag analoge Gebilde in die Bronchien ausgeschieden: das Resultat sind derbe handschuhfingerähnliche oder, bei tieferem Sitz, baumförmig verästelte zylindrische Membranen, die sich von der Schleimhaut nur mit vielfachen Epithelverlusten abheben lassen. Sie bestehen aus einem dichten, kompakten, feinfaserigen Fibrinnetz, in das Unmengen von Zellen eingeschlossen sind.

Wir kommen nun zur Beantwortung der Frage, ob die Gerinnsel, die sich bei der Bronchitis fibrinosa bilden, aus Fibrin oder aus Schleim bestehen.

Ein großer Teil der in den letzten 12 Jahren über Bronchitis fibrinosa veröffentlichten Arbeiten beschäftigt sich mit der Frage, ob die produzierten Gerinnsel wirklich aus Fibrin und nicht vielmehr aus Schleim bestehen. Nachdem vor über 100 Jahren Maclaurin[1]) die Gerinnsel für eingedickten Schleim erklärt, und nachdem L. Championnière (4) 1876 die gleiche Ansicht ausgesprochen hat, ist 1892 von Neelsen-Beschorner (3) für einen Fall der Beweis erbracht worden, daß die Gerinnsel aus Mucin bestehen. Beschorner zog daraus, daß die Essigsäure keine aufhellende Wirkung hatte, und aus dem negativen Ausfall der Weigert-schen Fibrinfärbung den Schluß, daß Fibrin in dem Gerinnsel so gut wie ganz fehle.

Daß die Weigert'sche Methode hier und da, ohne daß man eine Ursache dafür findet, versagen kann, ist bekannt. Nach den Erfahrungen von Schmorl, A. Schmidt (38) u. a. färbt sich nach der Methode neben dem Fibrin auch Schleim. Nach dem Ergebnis meiner Untersuchungen möchte ich mich dahin aussprechen, daß das Fibrin um so leichter bei der Differenzierung entfärbt wird, je mehr es eng mit Schleim gemengt ist. Daher kommen die verschiedenen Ergebnisse bei der Weigert-Methode: bei kurzer Differenzierung erhalten wir positive Färbung, bei längerer Differenzierung negative. Eine derartige Auffassung stimmt sehr gut mit der Beobachtung von Posselt (33), „daß mitunter am gleichen Präparat mit Weigert'scher Färbung Fibrinreaktion deutlich auftritt, andererseits jedoch stellenweise morphologisch ganz gleich aussehende Stellen diese vermissen lassen" (l. c. S. 5 des Sep.-Abdr.).

Der Umstand, daß die Essigsäure nicht aufhellend gewirkt hat, schließt die Anwesenheit von Fibrin neben Schleim ebenfalls nicht aus. Man denke sich ein inniges Gemisch von Fibrin und Schleim mit Essigsäure versetzt, so wird in demselben Maße, in dem Fibrin gelöst wird, Mucin ausgefällt werden und wir erhalten unter Umständen gar keine sichtbare Reaktion.

Beschorner wollte den bei seinem Fall erhobenen Befund verallgemeinern. Er hat Anhänger und Gegner gefunden. Für seine Anschauung sprechen sich mehr oder weniger bedingt aus Klein (25), Sokolowski (43) (Fall 3), Grandy (17), Habel (18),

1) Cit. bei Dixon (9).

Hochhaus (22), Schwarzkopf (40). Die Ansicht, daß die Gerinnsel aus Fibrin bestehen, vertreten Herzog (20), Jakobsohn (24), Hints (21), R. Schmidt (39), Strauß (45), Schittenhelm (37). Die Resultate wurden teils auf Grund chemischer Untersuchung gewonnen, teils mit Färbemethoden, besonders mit der Weigert'schen Fibrinfärbung. Vielfach wurde ein negativer Ausfall dieser letzteren Färbung als beweisend dafür angesehen, daß Fibrin in den Gerinnseln fehle. Auf der anderen Seite zog man aus dem positiven Ausfall der Weigert-Färbung den Schluß, daß die Gerinnsel aus Fibrin und nicht aus Schleim bestehen. Ganz allmählich vollzieht sich in der Literatur der letzten Jahre ein Umschwung: die Fragestellung verschiebt sich und es heißt nicht mehr „Fibrin oder Schleim?", sondern „wieviel Fibrin und wieviel Schleim?". So kommt Fr. A. Hoffmann (23), ohne die Anwesenheit von Schleim in den Gerinnseln in Abrede zu stellen, zu dem Schluß: „Der charakteristische Bestandteil in allen ist doch das Fibrin" (l. c. S. 138). Posselt (33) hat bei seinem Fall die Anwesenheit von Schleim und Fibrin nachgewiesen (l. c. S. 17 des Sep.-Abdr.).

Was hat sich nun aus unseren Untersuchungen für diese Frage ergeben?

Bei Fall 1 wurde auf chemischem Wege (s. o.) Fibrin sicher nachgewiesen. Zur Entscheidung, ob im Innern der Gerinnsel sich auch Mucin finde, eignet sich die chemische Analyse nicht, weil es wohl kaum gelingt, die Gerinnsel von dem äußerlich anhaftenden, aus den oberen Luftwegen und dem Rachen stammenden Schleim zu befreien, ohne daß auch der etwa im Innern der Gerinnsel befindliche Schleim mitentfernt wird. Zur Entscheidung dieser Frage müssen wir die farbanalytischen Methoden an den mikroskopischen Schnitten zu Hilfe nehmen. Die Thioninfärbung hat vorwiegende Blaufärbung ergeben mit zahlreichen, sehr distinkt rot gefärbten, größeren und kleineren Einsprengungen. Mit der Mucikarminfärbung war in allen Teilen der Gerinnsel Schleim nachweisbar. Das Verhalten der Schnitte läßt vermuten, daß es sich bei den Gerinnseln dieses Falles um eine enge Vermischung von Fibrin mit Schleim handelt. Auf diese Weise erklärt sich auch gut das eigentümliche makroskopische Verhalten der Gerinnsel.

Von unseren — im ganzen 13 — Fällen ließ sich Fibrin in allen Fällen farbanalytisch nachweisen.

Mit der Thioninmethode wurden für Schleim positive

Bilder erzielt in 7 von 13 Fällen (Fall 1, 2, 3, 4, 6, 12, 13). In diesen Präparaten hoben sich von der blaugefärbten Hauptmasse der Schnitte die metachromatisch violettrotgefärbten Schleimfäden sehr deutlich ab. Ob die Gerinnsel der 6 anderen Fälle (5, 7, 8 9, 10, 11), bei denen die Thioninreaktion negativ war, gar keinen Schleim enthalten, oder ob dieser vorhanden ist, sich aber aus irgend einem Grunde — zu geringe Menge, zu großes Alter der Präparate, zu enge Vermischung von Schleim mit Fibrin u. a. — nicht metachromatisch gefärbt hat, das wage ich nicht zu entscheiden.

Die Mucikarminfärbung ergab ähnliche Resultate wie die Thioninfärbung. Schwache, oft nur eben erkennbare Rosafärbung war nach langer Färbung in allen Präparaten vorhanden, gute Färbung, zum Teil auf einzelne Faserzüge und -Systeme beschränkt, erhielt ich in 5 Fällen, die alle auch die Thioninreaktion gegeben hatten (Fall 1, 2, 4, 12, 13). Im allgemeinen scheinen hauptsächlich die weniger kompakten Gerinnsel deutlich nachweisbaren Schleim zu enthalten.

Curschmann'sche Spiralen konnte ich nur bei Fall 1 nachweisen, in allen übrigen Fällen fehlten sie.

Charcot-Leyden'sche Kristalle und die von Fr. Müller (16) bei Asthma im Sputum nachgewiesenen eosinophilen Zellen fehlten in allen Fällen.

Zur Frage der Ätiologie können die hier beschriebenen Fälle wenig beitragen, da zu einer Reihe von Fällen mir die Krankengeschichten nicht zugänglich waren. Die Bakterienbefunde, die in einigen Fällen erhoben wurden, sind, wie zu erwarten war, nicht eindeutig: Kokken in Haufen bei Fall 1 (Staphylococcus pyogenes albus), Fall 4 und 5. Bei Fall 5 finden sich neben Kokken noch feine Stäbchen. Bei den übrigen Fällen ist es nicht gelungen, Mikroorganismen nachzuweisen.

Bei Fall 3 kam die Bronchitis fibrinosa vorübergehend zu einer chronisch-ulcerösen Lungenphthise hinzu, in Fall 4 schloß sie sich an Influenza an. Bei Fall 1 und 2 hat die lange dauernde Einatmung von Staub wohl für die Entstehung der Krankheit begünstigend gewirkt. Bei Fall 13 ist die Koronarsklerose als disponierendes Moment zu erwähnen.

Für eine Kombination von Asthma bronchiale und Bronchitis fibrinosa, wie sie in einer Reihe von Fällen beobachtet worden ist (vgl. Posselt l. c.), haben wir bei allen unseren Fällen weder im klinischen Verlauf, so weit er bekannt ist, noch im Sputumbefund Anhaltspunkte gefunden.

In allen unseren Präparaten hat sich der Zellgehalt der Gerinnsel als ein geringer oder sehr mäßiger erwiesen. Sehr gering war er im Hauptstamm der Gerinnsel. In den feinsten Verzweigungen war er etwas reichlicher. In der Hauptsache waren es einkernige Zellen mit annähernd rundem Kern. An den älteren Präparaten waren vielfach bloß die Zellkerne zu sehen.

Die Ergebnisse seien in ihren wichtigsten Punkten nochmals kurz zusammengefaßt:

1. Die Gerinnsel bei Bronchitis fibrinosa verhalten sich makroskopisch und besonders histologisch ganz verschieden von den bei absteigender Diphtherie gebildeten Membranen (s. o.) Die bei schwerer Koronarsklerose kurz vor dem Tode ausgehusteten Bronchialabgüsse sind weder makroskopisch noch mikroskopisch von den bei fibrinöser Bronchitis gebildeten Gerinnseln zu unterscheiden.

2. Curschmann'sche Spiralen sind bei Bronchitis fibrinosa eine Seltenheit. Ich habe sie unter 13 Fällen bei einem Fall gefunden, dessen Gerinnsel aus Schleim und Fibrin bestanden. Charcot-Leyden'sche Kristalle und eosinophile Zellen konnte ich in keinem Falle in den Gerinnseln nachweisen.

3. Zur Entscheidung der Frage nach der chemischen Natur der Gerinnsel ist die sicherste Untersuchungsmethode die chemische Analyse der frischen Gerinnsel. Wo die chemische Untersuchung nicht möglich ist, erzielt man durch die verschiedenen Färbemethoden noch brauchbare Resultate, zum Nachweis von Schleim in erster Linie durch die Thioninmethode, dann durch die Mucikarminfärbung. Zum Nachweis des Fibrin ist am ehesten brauchbar die Kockel'sche Methode. Die Weigert'sche Fibrinfärbung ist bei Anwesenheit von Schleim neben Fibrin nur mit Vorsicht zu verwerten. Bei beiden Methoden scheint sich das Fibrin, wenn es mit Mucin gemengt ist, bei der Differenzierung leichter zu entfärben als das reine Fibrin.

4. Als wesentlicher Bestandteil der bei Bronchitis fibrinosa gebildeten Gerinnsel hat sich in allen Fällen Fibrin nachweisen lassen. In 7 von 13 Fällen ist auch der Nachweis von Schleim gelungen. Ob in den übrigen 6 Fällen auch Schleim vorhanden war, läßt sich mit den bis heute bekannten Methoden nicht sicher entscheiden.

Literatur.

1. Adsersen, H., Et Tilfaelde af Kronisk Bronkialkroup hos et barn. Jagttagelse fra Kysthospitalet paa Refmas. Hospitals Tid. 3 R. Bd. I p. 49 ff. 1883. (Ref. in Schmidt's Jahrbücher Bd. 201 S. 154.)

2. Bernoulli, D., Deutsch. Arch f. klin. Med. XX, 1877 S. 363.
3. Beschorner, Über chronische, essentielle, fibrinöse Bronchitis. Volkmann's Samml. klin. Vortr. Neue Folge. Nr. 73.
4. Championnière, P. L., De la bronchite pseudomembraneuse chronique. Thèse de Paris Nr. 53 1876 (cit. bei Posselt, l. c.).
5. Charcot, Gaz. hebdom. 1856 Nr. 7.
6. Chvostek, E., Wien. med. Presse 1873, Nr. 32 und 1875 Nr. 50 (cit. bei Posselt l. c.).
7. Curschmann, H., Verhandl. des Kongresses für innere Med. I. Kongreß 1882 S. 191 ff. — Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. XXXII 1883 S. 1 ff. — Deutches Arch. f. klin. Med. Bd. XXXVI 1885 S. 578 ff. — Deutsch. med. Wochenschr. 1886 S. 35.
8. Degen, E., Württ. med. Korr.-Bl. 1878 Bd. 48 Nr. 10 (Ref. in Schmidt's Jahrb. Bd. 179 S. 168).
9. Dixon, J., Medical Commentaries, Vol. IX. p. 254 und Sammel. auserles. Abhandl. z. Gebr. prakt. Ärzte. Bd. XI, 1. Stück, Leipzig 1785, S. 403.
10. Eichhorst, H., Handb. d. spez. Path. u. Therapie Bd. I S. 347 ff. Wien u. Leipzig 1883.
11. Eisenlohr, C., Berl. klin. Wochenschr. 1876 Nr. 38, S. 447.
12. Escherich, Deutsch. med. Wochenschr. 1883 Nr. 3.
13. Fraentzel, Charitè-Annal., Jahrg. 5 1878 S. 295.
14. Friedreich, Virch. Arch. Bd. 30 1864 S. 381 ff.
15. Fritzsche, H, Schmidt's Jahrb. Bd. 237, S. 219.
16. Gollasch, Fortschr. d. Med. 1889 S. 361.
17. Grandy, Centr. f. allg. Path. und path. Anat. 1897 S. 513 ff.
18. Habel, Centr. f. inn. Med. 1898 Nr. 1.
19. Hampeln, Petersburger med. Wochenschr. 1892 S. 336 (cit. bei Magenau l. c.).
20. Herzog, M., Centr. f. allg. Path. u. path. Anat. 1897 S. 1008 ff.
21. Hints, E, Wiener med. Wochenschr. 1898 Nr. 42.
22. Hochhaus, H., Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 74 S. 11 ff.
23. Hoffmann, F. A., In Nothnagel's Spez. Path. und Therapie. Bd. XIII, III. Teil, I. Abteil. S. 131 ff. Wien 1897.
24. Jakobsohn, Verein f. inn. Med. in Berlin, Sitzung vom 16. Mai 1898.
25. Klein, Wiener klin. Wochenschr. 1896 S. 709.
26. Koch, P., XI. Internat. med. Kongr. Rom 1894 Vol. III. Interne Med. S. 326.
27. Koch, R., St. Petersburg. med. Wochenschr. 1802, Nr. 9 (cit. bei Posselt, l. c.).
28. Kußmaul, A., Jugenderinnerungen eines alten Arztes. Stuttgart 1899 S. 300 f.
29. Magenau, Fr., Münchn. med. Wochenschr. 1902 S. 1697 f.
30. Model, L., Über Bronchitis fibrinosa. Diss. Freiburg i. B. 1890.
31. Ortner, Wiener klin. Wochenschr. 1899 S. 1090.
32. Pichini, L., Riv. clin. ital. I p. 105, 1889 (Ref. Virchow-Hirsch's Jahresbericht 1889, II S. 250).
33. Posselt, A., Prager med. Wochenschr. 1899 Nr. 14, 46—52.
34. Pramberger, H., Über fibrinöse Bronchitis. Mitteil. d. Vereines d. Ärzte in Steiermark XVII, Graz 1880 (cit. bei Posselt).
35. Reinke, Zur Kasuistik der primären Bronchitis fibrinosa chronica. Diss. Greifswald 1886.
36. Riegel, F., In Ziemssen's Handb. d. spez. Path. II. Aufl. 1877 Bd. IV, 2, S. 180 ff.
37. Schittenhelm, A., Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1900 Bd. 67, S. 336 ff.
38. Schmidt, A., Zeitschr. f. klin. Med. XX 1892, S. 476.
39. Schmidt, R., Centr. f. allg. Path. u. path. Anat. 1899 S. 425 ff.
40. Schwarzkopf, München. med. Wochenschr. 1904, S. 343 f.
41. Scriba, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 36, 1885 S. 328 ff.
42. Sklarek, Deutsche Klinik. Berlin 1865, XVII, S. 310.
43. Sokolowski, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 56, 1896 S. 476 ff.
44. v. Starck, Berl. klin. Wochenschr. 1886 S. 221.
45. Strauß, H., Berl. klin. Wochenschr. 1900, S. 407.
46. Vierordt, Berl. klin. Wochenschr. 1883, Nr. 29.
47. Zenker, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 18, S. 131.

XXXIII.

Die Typhuserkrankungen unter den deutschen Truppen in Tientsin im Herbst und Winter 1900|1901.

Von

Stabsarzt **Dr. Otto Wendel,**
früher beim Feldlazareth Nr. 5 Ostasiat. Expeditionskorps.

Vereinzelte Erkrankungen an Typhus kamen in Tientsin bald nach der Landung unserer Truppen schon in der 1. Hälfte des September vor. Dieselben wurden im damaligen Etappenlazarett behandelt. Genaue Daten über Beginn und Zahl dieser Erkrankungen liegen mir nicht vor. Bei der Übernahme des Etappenlazaretts durch das Feldlazarett I am 15. September 1900 betrug der Bestand 5 Typhuskranke. Im ganzen wurden bis 15. April 1901 behandelt: 244 Typhuskranke. Die Zugänge verteilen sich auf die einzelnen Monate folgendermaßen: Bestand um 2. Hälfte des September 13, Oktober 76, November 53, Dezember 58, Januar 18, Februar 13, März 10, 1. Hälfte April 3. Nach Mitteilungen hiesiger europäischer Ärzte ist in Tientsin der Herbst die Zeit des Typhus.

Die große Zahl der Typhuserkrankungen in Tientsin erklärt sich dadurch, daß die Truppenteile auf ihrem Durchmarsche in Tientsin fast durchweg eine Zeitlang untergebracht waren bzw. biwakierten und bei ihrem Weitermarsch ihre Kranken dort zuzurückließen. Fernerw urden wenigstens anfangs von einigen Etappen die Kranken nach Tientsin abgeführt.

Auffallend ist, daß von Offizieren, Sanitätsoffizieren und oberen Beamten nur je einer erkrankte.

Vom unteren Sanitätspersonal erkrankten 13. 12 derselben waren mit der Pflege von Typhuskranken im Lazarett beschäftigt und erkrankten im Lazarett. Der 13. erkrankte im Anschluß an eine Blinddarmentzündung. Über Zeit und Ort der Infektion im letzten Fall ist nichts Genaues bekannt.

Vom 2. November ab wurden sämtliche Typhuskranke in Tientsin in das Garnisonlazarett II als besonderes Typhuslazarett aufgenommen. Es wurden 2 Typhusstationen mit 1 Beobachtungszimmer eingerichtet. Die beiden Hauptlazarette Tientsins waren in den 2 Gebäuden der chinesischen Universität eingerichtet: es sind 2 im Süden der europäischen Konzessionen Tientsins gelegene, 2stöckige, aus Ziegelsteinen gebaute Häuser, mit hohen hellen Zimmern verschiedener Größe. Beide Gebäude sind von einer Mauer umgeben, so daß ein großer Hof entsteht, in welchem im Laufe des Winters eine Anzahl Döcker'scher Baracken aufgeschlagen wurden. Zwecks Verwendung als Lazarett waren in den beiden Gebäuden allerdings Umbauten notwendig.

Der Typhus ist in China eine endemische Krankheit. Gegen die Ausrottung desselben geschieht von chinesischer Seite natürlich nichts, weil das Verständnis dafür vollständig fehlt. Der Chinese düngt sehr fleißig seine Felder und benutzt dazu die Fäces von Gesunden und Kranken ohne Unterschied. Dadurch findet eine beständige Infizierung des Bodens, der Gewächse und der zahlreichen Wasserkanäle statt, welche letztere alle untereinander und mit dem Peiho kommunizieren. Das Land in und um Tientsin herum ist Schwemmland des Peiho, der Boden besteht aus Lehm, Brunnen sind nur in ganz beschränkter Zahl vorhanden, größtenteils liefern sie nur wenig und stark salzhaltiges Wasser, so daß es nicht zu gebrauchen ist. Verschiedene Bohr- und Grabversuche ergaben kein besseres Resultat. Quellen gibt es nur in den weit entfernten Bergen. In den europäischen Konzessionen besteht eine Wasserleitung mit Sandfiltern, welche das Wasser aus dem Peiho entnimmt. Im allgemeinen gebraucht man dieses Wasser. Da aber viele Truppenquartiere weit von der Wasserleitung entfernt in der Chinesenstadt selbst waren, so mußte das Wasser in Fässern auf große Entfernungen gefahren werden. Zudem konnte nach den Erfahrungen der hier wohnenden Europäer dasselbe nur abgekocht gebraucht werden. Man war vielfach auch auf das Wasser in den Wasserkanälen und -tümpeln angewiesen, dasselbe wurde mit Alaun geklärt und dann gekocht. Die Vorschriften über Abkochen des Wassers wurden bei den Truppenteilen streng durchgeführt. Nur ausnahmsweise gaben einige Kranke zu, unabgekochtes Wasser, Wasser mit Eisstückchen getrunken oder ihre Eßgeschirre mit unabgekochtem Wasser gespült zu haben. Natürlich läßt sich bei diesen eigenartigen Boden- und Wasserverhältnissen und bei der starken Infizierung des Bodens eine Ansteckung nicht vermeiden.

Besonders groß waren die Gefahren auf Dschunkentransporten und Expeditionen. Letztere brachten häufig eine Zunahme der Neuerkrankungen.

Von sämtlichen Typhuskranken litt früher noch keiner an Typhus. Einige hatten kurz vorher andere Erkrankungen, so ist besonders ein Fall erwähnenswert.

Dieser war am 25. Oktober wegen Verstauchung des linken Fußgelenkes in das Lazarett aufgenommen worden, am 2. Dezember erkrankte er unter hohem Fieber im Lazarett mit Schwellung und Schmerzen mehrerer Gelenke, 2 Wochen nach Beginn des Fiebers trat Milzschwellung auf, dabei immer noch Schwellung der Gelenke, ferner Bronchitis mit bronchopneumonischen Herden. Verdacht auf Typhus. Widal positiv, 4 Wochen nach Beginn der fieberhaften Erkrankung Exitus. Sektion ergab frische Typhusgeschwüre. Es bestanden also hier Typhus und Gelenkrheumatismus, wenn nicht von Anfang an, so doch späterhin nebeneinander. Wann der Typhus einsetzte, läßt sich aus der Temperaturkurve nicht sicher feststellen. Zur Zeit als die Milzschwellung festgestellt wurde, etwa 12—14 Tage nach Beginn des Gelenkrheumatismus, zeigt die Kurve ein staffelförmiges Ansteigen.

Ein 2. Kranker hatte ebenfalls Gelenkrheumatismus und erkrankte, nachdem er einige Tage fieberfrei war, im Lazarett an Typhus 5 Wochen nach seiner Aufnahme. Ein Kranker litt vorher an Ikterus (Fieber begann 10 Tage nach Lazarettaufnahme), einer an Malaria.

Ungefähr 8 Kranke litten vorher an sicher nachgewiesener Ruhr, während eine große Anzahl vor der Aufnahme ins Lazarett Durchfall und Blut im Stuhl gehabt haben will. Bei 2 weiteren Kranken waren die Ruhrsymptome noch nicht zurückgegangen, als das typhöse Fieber begann. Der eine derselben wurde am 10. Oktober in das Lazarett aufgenommen mit Ruhr, am 24. Oktober begann Fieber, bei dem anderen Aufnahme am 12. Oktober, Fieber begann am 15. Oktober.

Zum Schluß sind noch 2 Fälle zu erwähnen, welche bei der Lazarettaufnahme Ruhr und Typhus gleichzeitig hatten. Die Krankengeschichte derselben ist kurz folgende:

1. Albert W., seit 7. Oktober Durchfall mit Blut, 30—40 Entleerungen. Lazarettaufnahme 10. Oktober, Temperatur 38,7 °, die nächsten Tage ansteigend, 14. Oktober Benommenheit, Milzgegend druckempfindlich, 16. Oktober Stuhl noch dünn, ohne Blut, Milz fühlbar. 18. Oktober Roseolen. 21. Oktober wieder frischrotes Blut im Stuhl. In der Folgezeit keine Ruhrstühle mehr. Infolge Lungenkomplikation langdauernder Fieberlauf. Am 3. Dezember Recidiv. Eitrige Bronchitis und Bronchopneumonie. 16. Dezember Exitus. Sektion ergab: Im

unteren Dickdarm flache Ruhrgeschwüre mit gereinigtem Grunde, daneben Narben mit schiefriger Verfärbung, im Dünndarm oberhalb der Klappe Schwellung der Peyer'schen Plaques mit gereinigten Geschwüren.

2. Curt O., Kanonier, seit 23. November im Lazarett wegen Gonorrhöe, erkrankt 28. Dezember mit Fieber und blutigen, etwa 20 Stühlen. 1. Januar Blut geschwunden, trat in der Folgezeit nicht mehr auf. Temperatur ansteigend. 6. Januar 40,0°. 13. Januar rechtsseitiges pleuritisches Exsudat, 22. Januar Roseolen. Milz bisher wegen Meteorismus nicht zu fühlen. Temperatur fortgesetzt gesteigert. 28. Januar Exitus. Sektion ergab: abgeheilte Ruhr und zahlreiche typhöse Geschwüre.

Bei einem 3. Patienten wurden bei der Sektion im untersten Teile des Dickdarmes Ruhrgeschwüre, oberhalb der Bauhini'schen Klappe Typhusgeschwüre gefunden.

Komplikation betreffs Influenza siehe weiter unten.

Über die Dauer der Inkubation ist im allgemeinen nichts Sicheres bekannt, da eine bestimmte Infektion fast nie angegeben werden konnte. Über den Verlauf der Erkrankungen selbst will ich nur einige Besonderheiten mitteilen.

Der Temperaturverlauf zeigte im Vergleich mit den Beobachtungen in Deutschland keine wesentlichen Unterschiede. Erwähnen will ich nur, daß in manchen Fällen der Fieberverlauf während der ganzen Zeit stark remittierend oder sogar intermittierend war mit täglichen Temperaturdifferenzen bis zu 3,3 und 3,5°. Einzelne schwere Fälle zeigten auffallend lange Dauer der Continua. Die Ursache davon war vielfach die Erkrankung selbst und nicht Komplikationen; man sah nämlich bei mehreren Sektionen solcher Fälle neben alten Typhusgeschwüren ganz frische Geschwüre oder frische Schwellung der Peyer'schen Plaques. Einige dieser Fälle, welche zum Exitus kamen, sind wegen der Symptome, welche sie mehrere Tage vor dem Tode oder auch während der ganzen Krankheit zeigten, besonders bemerkenswert. Sie boten das Bild schwerer Intoxikation: Temperatur fortgesetzt hoch, Puls beschleunigt, 130 bis 150 oder mehr, flatternd, Zahl der Atemzüge 50 und darüber, Gesicht und Hände cyanotisch, Extremitäten, Nase kalt, Zunge trocken, starker Fötor exore, große Unruhe, Delirien, Spasmen oder Muskelzuckungen etc. Man hatte den Eindruck einer schweren Sepsis. Verschiedene Fälle mit diesem Symptomenkomplex verliefen sehr rasch und führten in wenigen Tagen unter schwerem Herzkollaps, gegen den alle Mittel erfolglos waren, zum Exitus. Darunter waren besonders Potatoren.

Nach der Entfieberung war die Temperatur in der Regel subnormal und betrug 36,0° und wenige Zehntel darüber (immer in

der Achselhöhle gemessen). Erreichte die Temperatur mehrmals 37,0° oder überstieg sie diese auch nur um einige Zehntelgrade, so konnte dies stets als Zeichen gelten, daß irgend etwas nicht in Ordnung sei. Denn nicht selten stieg im Laufe der Tage die Temperatur höher, einige Male kam es zu ausgesprochenem Recidiv. Als Grund dieser geringen Steigerung der Temperatur in der Rekonvalescenz mußte man meistens gleichzeitig bestehende Obstipation annehmen. Wurde diese gehoben, so ging die Temperatur wieder unter 37,0° herunter.

Mehrmals haben wir auch beobachtet, daß mitten in stets fieberfrei verlaufener Rekonvalescenz die Temperatur ohne weitere Symptome plötzlich in die Höhe ging (40,3°, 39,5° usw.), um am anderen Tage wieder zur Norm herunterzugehen. Über den Puls möchte ich nur erwähnen, daß er häufig langsamer war, als der Höhe des Fiebers entsprach. Dikrotie desselben war fast die Regel.

Roseolen beobachteten wir fast immer. In einigen Fällen traten sie auch an Armen und Oberschenkeln auf. Nach Abblassen der Roseolen traten am Bauche 3mal dichtgedrängte, stecknadelkopfgroße mit wasserklarer Flüssigkeit gefüllte Bläschen auf, welche nach einigen Tagen eintrockneten und kleienförmig abschilferten (Miliaria).

Über Milzschwellung will ich nur erwähnen, daß wir sie öfters, noch längere Zeit nach der Entfieberung (bis zu 31 Tagen nach derselben) beobachteten. Es war dies besonders bei ausgesprochenen Potatoren der Fall. Bei diesen war die Milzschwellung häufig auffallend groß und erreichte nicht selten beinahe den Nabel. Es ist dies vielleicht kein zufälliges Zusammentreffen.

Schwellung der Leber war nicht selten, Ikterus haben wir nie beobachtet.

An sonstigen Störungen von seiten des Verdauungsapparates will ich nur erwähnen Ulcerationen im Munde in 2 Fällen, ferner Entzündung der Parotis mit Übergang in Eiterung in 1 Fall. Letzterer starb an Amyloid infolge lange dauernder Eiterung.

Charakteristische Typhusstühle sahen wir selten, der Stuhl hatte meistens ein braunes bis schwarzbraunes Aussehen.

Perforation des Darmes ist nie eingetreten, jedoch war einige Male das Abdomen spontan und bei Berührung so schmerzhaft, daß man an peritonitische Reizung infolge drohender Perforation denken mußte. Zu Darmblutung kam es 4mal. Ein Kranker starb an Verblutung. Ein Kranker hatte im Anschluß an ein

2. Recidiv 11 Tage lang frischrotes Blut und Schleim im Stuhl, so daß der Gedanke an Ruhr sehr nahe lag. An ausgesprochener Ruhr in der Rekonvalescenz erkrankten 2 Patienten, der eine derselben litt vor seiner Erkrankung an Typhus wochenlang an Ruhr. Einige Male kam es vor, daß bei Rekonvalescenten mit Verstopfung geringe frischrote Blutspuren oberflächlich den Fäces anhafteten; Hämorrhoiden bestanden dabei nicht. Einen leichten Anfall von Appendicitis mit Temperatursteigerung beobachteten wir einmal in der Rekonvalescenz.

Erkrankungen der Lungen bestehend in einfachem Katarrh bis zu ausgesprochener lobulärer und kroupöser Pneumonie waren häufig Ursache verzögerter Entfieberung.

Bestehende Heiserkeit fand in 4 Fällen ihre Erklärung in Ulcerationen im Larynx. Bei einem Kranken, welcher sehr lange heiser war und bei welchem anfangs nur leichter Larynxkatarrh nachzuweisen war, entstand eine vollständige Lähmung der linken Kehlkopfhälfte.

Akute Lungentuberkulose war bei einem Kranken die Todesursache.

Dieser wurde am 10. Krankheitstage in das Lazarett aufgenommen mit der Diagnose Typhus. Die Krankheitserscheinungen waren anfangs nicht sehr schwer und die Temperaturkurve zeigte vom 14. Krankheitstage an ein langsames, allerdings etwas unregelmäßiges staffelförmiges Absteigen. Am 22. Tage morgens 36,5 °. Von da an ging die Temperatur wieder in die Höhe und verlief die nächsten Wochen meistens stark remittierend, einige Male auch intermittierend mit hohen abendlichen Steigerungen; keine Erscheinungen von seiten des Darmes, subjektiv anfangs keine Beschwerden, später starker Reizhusten. Über den Lungen Rasselgeräusche und Knistern, keine Dämpfung. Untersuchung des schleimig eitrigen Sputums auf Tuberkelbazillen negativ. Am 55. Krankheitstage Exitus. Sektion ergab: abgeheilte Typhusgeschwüre mit starker Pigmentierung, beiderseits akute tuberkulöse Peribronchitis.

Bei 2 weiteren Patienten, welche in der Rekonvalescenz durch langsame Erholung auffielen, fand sich Infiltration und Tieferstehen je einer Lungenspitze. Bei einem derselben dürfte es sich wohl um eine ältere Erkrankung handeln, bei dem anderen traten in der Rekonvalescenz unter Temperatursteigerung akute Erscheinungen auf: Exsudat, Geräusche über der Spitze derselben Seite, Auswurf. Tuberkelbazillen wurden nicht gefunden. Diese Symptome gingen wieder zurück. Jedoch blieb Schallabschwächung über der erkrankten Spitze in beiden Fällen bestehen.

Von seiten des Zirkulationsapparates sind während des Fieberstadiums Störungen selten vorgekommen. Vergrößerung des Herzens, besonders nach rechts, Arythmie des Pulses zeigte ein Kranker schon am 6. Krankheitstage und zwar bestanden die Erscheinungen

ohne subjektive Beschwerden während des ganzen Fieberverlaufes. Man war geneigt, das ganze für eine ältere Erkrankung zu halten, jedoch ergab die Anamnese keinen Anhaltspunkt dafür, ferner verschwand in der Rekonvalescenz die Arythmie des Pulses vollständig und die Vergrößerung des Herzens war einige Wochen nach der Entlassung, während welcher Zeit Patient unter ständiger ärztlicher Kontrolle war, ebenfalls fast gänzlich zurückgegangen.

Um so häufiger waren die Erkrankungen des Zirkulationsapparates in der Rekonvalescenz und gerade durch diese waren weitaus die meisten Störungen der Rekonvalescenz bedingt. Die Kranken klagten vielfach bald, nachdem sie aufstehen durften, über Atembeschwerden, Herzklopfen, Schmerzen in den Beinen; es bestanden Ödeme um die Knöchel, am Fußrücken und Unterschenkel. Der Puls war dabei beschleunigt und zwar teilweise schon in der Ruhe, zuweilen unregelmäßig. Am Herzen konnte ich bei diesen Kranken nichts Besonderes nachweisen, glaube aber doch, daß die Erscheinungen auf einer Erkrankung des Herzfleisches beruhen, wie sie bei den Typhussektionen häufiger Befund war. Albuminurie bestand dabei nicht. Auf Bettruhe schwanden die Symptome wieder.

Im Genesungsheim Tientsin allerdings wurde unter den 138 Typhusrekonvalescenten, welche nicht bloß von Tientsin, sondern auch von den übrigen Garnisonorten, insbesondere Peking überwiesen wurden, in der Spätrekonvalescenz und häufig im Anschluß an leichte Übungen, die zwecks langsamer Wiederherstellung bzw. Prüfung der Dienstfähigkeit vorgenommen wurden, mehrmals Herzerweiterungen beobachtet und zwar im ganzen etwa 13 mal. Nur bei einem trat vollständige Wiederherstellung ein.

Venenthrombose beobachteten wir 5 mal, 3 mal der Vena curalis, 2 mal der Vena saphena. Alle 3 waren Rekonvalescenten.

Bei schweren Typhusfällen traten in der Rekonvalescenz mehrmals skorbutähnliche Erkrankungen auf. Es dürfte dies wohl bei ca. 20 Patienten der Fall gewesen sein. Zahlreiche Purpuraflecken besonders an unteren Extremitäten, Hämorrhagien unter die Haut und in die Muskulatur der Unterschenkel, zeitweise auch Oberschenkel, so daß dieselben sich bretthart anfühlten und spontan, sowie bei Berührung heftig schmerzten, Schwellung des Zahnfleisches und Blutungen in dasselbe, zuweilen Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Fußgelenke. Diese Blutungen traten nicht selten bei demselben Kranken mehrmals auf und zwar meistens im

Anschluß an den jedesmaligen ersten Versuch aufzustehen. Einige Fälle zeigten dabei Steigerung der Temperatur. Diese skorbutähnlichen Erscheinungen zogen sich in einzelnen Fällen wochenlang hin. Sie traten jedoch nicht bloß im Anschluß an Typhus, sondern auch bei anderen Erkrankungen, bei denen flüssige Diät gegeben wurde, auf.

Da in China der Gebrauch der Milch im allgemeinen unbekannt ist, so waren wir in der Fieberperiode, in der wir nur flüssige Nahrung gaben, in der Hauptsache auf kondensierte Milch angewiesen. Möglicherweise sind diese Erkrankungen auf die durch die Kondensierung bedingte Verminderung des Nährwertes der Milch zurückzuführen.

Daß die Ernährung im allgemeinen eine gute war, sieht man daran, daß einige Typhusrekonvalescenten innerhalb von 3 Wochen eine Gewichtszunahme bis zu 25 englische Pfund zeigten.

Störungen von seiten des Nervensystems, die wir in geringem Grade häufig beobachteten, traten in einem Fall so in den Vordergrund, daß sie das ganze Krankheitsbild beherrschten. Erst die Sektion ergab Diagnose: Typhus mit Hyperämie des Gehirns. Es bestanden starke Delirien, große Unruhe, Spasmen in allen Extremitäten, Parese der rechten Gesichtshälfte, Hyperalgesie, Schiefhalten des Kopfes, starke Schmerzhaftigkeit der Halswirbelsäule, träge Reaktion der Pupillen, Incontinentia urinae et alvi.

Atrophie der Muskulatur des linken Beines zeigte ein Kranker, jedoch ohne jegliche Bewegungsstörung. Die eigentliche Ursache ist unbekannt.

Unter den Erkrankungen des Gehörapparates will ich nur erwähnen: eitriger Mittelohrkatarrh in 6 Fällen und dauernde Schwerhörigkeit mit aufgehobener Knochenleitung in 1 Fall (ohne nachweisbare Erkrankung des Trommelfells).

Bei einem Kranken trat an der vorderen Tibiafläche cirkumskripte Periostitis 12 Tage nach Entfieberung ein. Heilung ohne Abscedierung.

Albuminurie haben wir für einige Tage nur 2 mal beobachtet. Vorübergehend hatten einige wenige bettlägerige Kranke Blasenbeschwerden, bestehend in Urinretention oder in Harndrang. Der Urin war dabei klar, reagierte sauer und zeigte auch sonst nichts Besonderes.

Ein Kranker, welcher in Peking in Behandlung war und als Rekonvalescent in das Genesungsheim hier gebracht wurde, erkrankte hier, nachdem er etwas mehr als 2 Monate fieberfrei war, mit akuter Schwel-

lung des linken Hodens bei geringer Steigerung der Temperatur. Die Schwellung ging in Eiterung über, es stieß sich nach Incision viel nekrotisches Gewebe ab; jetzt fühlt man in linker Hodensackhälfte einen haselnußgroßen mit dem Samenstrang in Zusammenhang stehenden weichen Körper, welcher der Rest des Hodens sein kann. Im Eiter wurden Typhusbazillen gefunden, welche durch Blutserum eines Typhuskranken agglutiniert wurden.

Differentialdiagnostisch machten verschiedene Fälle große Schwierigkeiten, weil gleichzeitig neben der Typhusepidemie verschiedene Influenzafälle und zahlreiche Ruhrerkrankungen vorkamen. Daß dabei auch Irrtümer in der Diagnose vorkamen, ist erklärlich. Zwischen Typhus und Influenza konnten Zweifel im allgemeinen nur einige Tage lang bestehen; Temperaturverlauf und bestimmtere Symptome entschieden bald die Diagnose. Einige Male kann es sich auch um eine Mischinfektion gehandelt haben, da ausgesprochenen Influenzasymptomen mit zahlreichen Influenzabazillen im Sputum sichere Zeichen von Typhus folgten.

Anders, weitaus schwieriger und zugleich bezüglich der Behandlung wichtiger, lag die Sache bei Typhus und Ruhr mit Komplikationen. Ich habe auf Typhusstation II 2 Fälle von Ruhr beobachtet, von denen der eine mit Leberabsceß, der andere mit Milznekrose und Pleuritis kompliziert war. Bei beiden war intra vitam die Diagnose Typhus gestellt worden und erst die Sektion ergab die richtige Diagnose. Ich will die Fälle in Kürze mitteilen.

1. Patient am 14. November 1900 in das Lazarett aufgenommen will schon längere Zeit an Durchfall leiden, 14 Tage vor seiner Lazarettaufnahme will er Blut im Stuhl gehabt haben. Er kam in das Lazarett mit hohem Fieber, die Milzdämpfung war vergrößert, auf Calomel erfolgte 3 mal dünner Stuhl. 2 Tage nach der Aufnahme deutliche Roseolen. Milz fühlbar. Über den Lungen starker Katarrh. Diagnose Typhus. Über der rechten Lunge entwickelte sich hinten unten eine schmale Dämpfung mit einzelnen pleuritischen Geräuschen, Leberdämpfung nach unten kaum vergrößert. Der Stuhl enthielt mit Ausnahme des 22. November, an welchem Tage etwas Blut darin war, nichts Besonderes. Am 26. November trat mehrmals starke Blutung aus dem Darm ein, so daß Patient schwer kollabierte. Patient erholte sich wieder. Die Stühle waren in nächsten Tagen sehr häufig dünn, enthielten zuweilen Schleim, aber kein Blut. Die Temperatur fortgesetzt hoch. Am 30. November Exitus. Widal'sche Reaktion war nicht gemacht worden, weil die Diagnose Typhus sicher schien Schmale Dämpfung über den Lungen, pleuritische Reibegeräusche, Schwellung der Leber beobachteten wir öfters bei Typhus. Sektion ergab Ruhr und 2 große Abscesse der Leber, von denen der eine das Zwerchfell und die Lunge etwas in die Höhe drängte und eine lokale Pleuritis hervorrief, ferner ein Milzinfarkt, welcher vielleicht die Ursache der Milzschwellung war.

2. Patient erkrankte am 29. September mit Fieber. Bei der Lazarettaufnahme am 2. Oktober bestanden über den Lungen katarrhalische Erscheinungen bei hohem Fieber. Am 3. Oktober waren am Abdomen Roseolen zu sehen, Leib aufgetrieben, Stuhl dünn. Diagnose: Typhus. Die Roseolen wurden sehr zahlreich, am 14. Oktober war die Milz deutlich zu fühlen. Allmählich entwickelte sich auf der linken Thoraxseite ein Exsudat, Temperatur fortgesetzt hoch mit häufigen Morgenremissionen. Anfangs November ging die Temperatur herunter, der Erguß schwand fast vollständig. Mitte November setzte plötzlich wieder hohes Fieber ein, Patient klagte über Schmerzen im Abdomen, dasselbe war auf Druck sehr schmerzhaft und zeigte ziemlich starken Erguß. Leberdämpfung sehr schmal. Der Gedanke an die Perforation eines Typhusgeschwürs lag sehr nahe. Diese Erscheinungen gingen wieder zurück. Ende November plötzlicher Erguß über den ganzen linken Pleuraraum. Probepunktion ergibt Empyem. Sofortige Rippenresektion. Da der Verdacht vorlag, daß etwa ein subphrenischer Abscеß durchgebrochen sei, wird bei der Operation das Zwerchfell soweit wie möglich abgetastet, aber keine Kommunikation nach unten gefunden. Gleichzeitig treten Zweifel auf, ob überhaupt Typhus vorliege, Widal'sche Reaktion fiel negativ aus. Es wurde nun die Diagnose Typhus fallen gelassen, aber eine bestimmte Diagnose zu stellen war nicht möglich. Der Stuhl war während der ganzen Erkrankung teils dünn, teils geformt, letzteres häufiger. Am 3. Dezember enthielt er geringe Beimengung frischroten Blutes und etwas Schleim, am 4. Dezember noch etwas Schleim, sonst aber nie etwas Besonderes. Am 6. Dezember erfolgte Exitus. Die Sektion ergab Ruhr, Nekrose der Milz (sie bildete einen großen jauchigen Eiterherd) und fortgeleitete Pleuritis.

In diagnostisch zweifelhaften Fällen haben wir die Widal'sche Untersuchung gemacht. Nach Lage der hiesigen Verhältnisse war es nicht möglich, sie prinzipiell durchzuführen. Bei den Kranken, welche zum Exitus kamen, wurde der positive bzw. negative Ausfall der Reaktion stets durch die Sektion bestätigt. Bei einigen leichteren Fällen mit atypischem Fieberverlauf, bei denen auf Grund der übrigen Symptome die Diagnose Typhus gestellt wurde, war die Reaktion negativ. Bei vielen Fällen trat die Reaktion erst sehr spät ein. Einmal war sie am 9. Krankheitstage bei schon absteigender Temperaturkurve negativ, und erst am 19. Tage, an welchem ein Recidiv einsetzte, positiv. Ähnlich bei 2 anderen Fällen, wo sie erst am 24. bzw. 36. Krankheitstage positiv war. Bei beiden war schon Entfieberung eingetreten, es betrugen allerdings die Abendtemperaturen tagelang noch etwas über 37,0 °. Bei 2 Kranken mit Recidiv war nach der ersten Erkrankung Widal negativ und erst am 15. Tage des Recidivs bzw. 5 Tage nach abgelaufenem Recidiv positiv. Daß tatsächlich auch die erste Erkrankung schon Typhus war, wurde in einem der beiden Fälle

durch die Sektion bestätigt. Durch dieses Späteintreten der Reaktion verliert dieselbe bedeutend an praktischem Werte. Im allgemeinen war sie aber für uns doch in verschiedenen zweifelhaften Fällen ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel insofern, als nach unseren Erfahrungen hier der positive Ausfall die Diagnose sicherstellte.

Leider war bei der Eigenart der Verhältnisse, unter denen wir arbeiteten, und bei der großen Zahl der Kranken keine Zeit zu ausgedehnteren wissenschaftlichen Untersuchungen.

Nachschübe und Recidive haben wir im ganzen 35, also 14,34 %, beobachtet. Die Zeit ihres Auftretens war sehr verschieden, 8 mal direkt im Anschluß an die erste Erkrankung (also eigentlicher Nachschub), 4 mal nach 4 Tagen, 7 Recidive nach 6—10, 10 nach 11—15, 2 nach 20—30 Tagen, 1 nach 2, 2 nach $2^1/_2$ Monaten (beim letzten unbekannt). Für die Beurteilung dieser Spätrecidive und für ihre Auffassung als Recidiv und nicht als Neuerkrankung, ist der schon erwähnte Fall mit der Hodenvereiterung sehr wichtig, weil er zeigt, daß 2 Monate nach Entfieberung noch Typhusbazillen im Körper sein können. Ein 2. Recidiv trat einmal auf und zwar 6 Tage nach Entfieberung vom 1. Recidiv. Ein Kranker hatte 3 Recidive (diese sind unter der obigen Zahl schon mitgerechnet). Eine bestimmte Ursache des Recidivs kann in keinem Falle angegeben werden. Einzelne Kranke hatten bei Eintritt desselben noch dieselbe Diät wie während des Fieberstadiums. Jedoch zeigte in den meisten Fällen der Krankheitsverlauf vor Eintreten des Recidivs Besonderheiten, welche man meiner Meinung nach als Warnungszeichen beachten muß. So war mehrmals kurz vor vollständiger Entfieberung die Temperaturkurve plötzlich noch in die Höhe gestiegen, einmal sogar auf 40,1 °, ferner war öfters nach vollständiger Entfieberung die Temperatur nicht dauernd subnormal geblieben, sondern stieg um wenige Zehntelgrade über 37,0 °, auch konnte man einige Male nach Entfieberung noch Milzschwellung und Roseolen nachweisen. Auch Verstopfung ist eines dieser Symptome. Das Recidiv setzte 3 mal mit Schüttelfrost ein, meistens bestand atypisches Fieber, nur selten war Temperatur typisch ansteigend, ebenso selten ausgesprochene Continua. Das Recidiv dauerte 6—25 Tage, Roseolen und Milzschwellung waren bei mehr als der Hälfte der Rückfälle nachzuweisen. Die meisten Recidive verliefen sehr günstig. Die Kranken hatten vielfach das beste subjektive Wohlbefinden und keinerlei Krankheitsgefühl, selbst nicht bei höchsten Temperaturen. Von seiten des Darmes bestanden

häufig gar keine Erscheinungen, zuweilen Verstopfung. 2 mal war das Recidiv mit Pneumonie, 1 mal mit Darmblutung kompliziert. Gestorben sind an Recidiv 4 Kranke. Eines derselben ist besonders erwähnenswert: Patient wurde am 16. Dezember in das Lazarett aufgenommen, am 17. Dezember (7. Krankheitstag) plötzlich Exitus. Sektion ergab neben frischen Geschwüren abgeheilte, vernarbte Typhusgeschwüre. Während seiner ersten Erkrankung war Patient nicht in ärztlicher Behandlung, er hatte dielbe ambulant durchgemacht. Über die Zeit ist nichts bekannt.

Gestorben sind im ganzen 36, also 14%. Der Tod erfolgte (es sind nur die Fälle gerechnet, bei denen sich die Krankheitstage bestimmen ließen) in der 1. Woche nie, in der 2. und 3. je 10 mal, in der 4. 5 mal, in der 5. 2 mal, in der 8. 1 mal, in der 19. 1 mal, 4 mal im Recidiv. Die Typhuserkrankung an sich war Todesursache in ungefähr $^2/_3$ der Fälle, 1 Kranker starb an akuter Lungentuberkulose, 1 an Amyloid nach chronischer Eiterung der Parotis, 1 an Verblutung, 3 an Kachexie (2 davon in Verbindung mit eitriger Bronchitis und Bronchopneumonie, der 3. mit skorbutähnlichen Erscheinungen), 1 an pleuritischem Exsudat, 3 an kroupöser Pneumonie. Bronchopneumonische Herde fanden sich fast durchweg bei den Sektionen, dieselben beeinflußten nicht selten in ungünstiger Weise den Verlauf. Am Herzfleisch bestanden häufig degenerative Prozesse.

Am Darm konnte man die Typhusgeschwüre in den verschiedensten Stadien beobachten; man sah zuweilen an derselben Leiche bei Fällen mit stark protrahiertem Verlauf oder bei Recidiven neben schon vernarbten, frische Geschwüre. Die Geschwüre hörten nach unten meistens ganz scharf mit der Bauhini'schen Klappe auf, ausnahmsweise waren sie auch auf den oberen Teil des Dickdarms übergegangen. Einigemal sah man sie auch in Processus vermiformis. In einigen Fällen mit kurzem, aber schwerem Verlauf war die Erkrankung des Darmes eine sehr beschränkte und erstreckte sich nur auf die nächste Umgebung der Bauhini'schen Klappe. Auffallend ist, daß in einem Falle, welcher schon seit $1^1/_2$ Monaten fieberfrei war, im Dünndarm sich noch nicht geheilte Geschwüre befanden; bei einem anderen Kranken, welcher am 22. Krankheitstage starb, wurde nur Schwellung der Peyer'schen Plaques, aber keine Geschwüre gefunden. Über das gleichzeige Bestehen von Ruhr- und Typhusgeschwüren habe ich oben schon berichtet.

Dreimal bestanden Infarkte der Milz und einmal der Lunge. Bei einem der Milzinfarkte hatte sich ein etwa walnußgroßer para-

lienaler Absceß gebildet und im Anschluß daran Eiterung zwischen die Muskulatur der Bauchdecken. Der Absceß war bei der Probepunktion nicht gefunden worden. Die Erkrankung des Larynx habe ich schon oben erwähnt.

Die verhältnismäßig hohe Mortalität möchte ich darauf zurückführen, daß wir, wie es in jedem Kriege der Fall sein wird und bei den eigenartigen chinesischen Verhältnissen nicht anders möglich war, viele Kranke erst nach längerem Kranksein bzw. nach längerem Transport auf Landwegen in Lazarettbehandlung bekamen. Wir haben stets beobachtet, daß die Erkrankungen um so leichter verliefen, je früher sie in Behandlung kamen.

Die Behandlung war die in Deutschland allgemein übliche. Neben Excitantien, die wir frühe anwandten, gaben wir Vollbäder von 30—32° C, wenn die Temperatur 39,0 und darüber betrug.

Bei einigen Fällen mit schweren toxischen Symptomen wurden tagelang Kochsalzinfusionen bis zu 1 l täglich gemacht. Es gelang allerdings nicht, einen dieser Patienten am Leben zu erhalten, jedoch schwanden bei solchen Kranken im Anschluß an diese Infusionen die schweren Erscheinungen: Cyanose ging zurück, Puls und Atmung wurden ruhiger, die Extremitäten wurden wieder warm.

Wie schon erwähnt, gaben wir während des Fieberstadiums nur flüssige Nahrung, feste, bestehend in Reis, erst dann, wenn die Kranken 14 Tage lang fieberfrei waren.

Wie viele der Kranken wirklich dienstfähig geworden bzw. geblieben sind, ist mir nicht bekannt, da nach der Entlassung aus dem Lazarett zur Truppe noch mehrere wegen Störungen von seiten des Herzens, Darmes etc. dienstunbrauchbar wurden.

XXXIV.

Fäulnisbakterien als Erreger chronischer Verdauungsstörungen.

Von

Dr. Schütz,

Wiesbaden.

Die Frage, welche Bedeutung den Bakterien für die Erregung und Unterhaltung chronischer Verdauungsstörungen zukommt, ist bisher meines Wissens fast unbeachtet geblieben.

In seiner Monographie über die Mikroorganismen der Fäces bringt Straßburger (1) nicht eine einzige positive Mitteilung in dieser Hinsicht. Die wenigen von ihm zusammengestellten Literaturangaben gelten vielmehr nur akuten Darmstörungen und auch bei diesen scheint der ursächliche Zusammenhang, welcher zwischen den aufgefundenen Bakterien und den jeweiligen Krankheitserscheinungen bestehen soll, durchaus nicht immer zweifelsfrei.

Die Hauptschwierigkeit, auf die wir bei solchen Untersuchungen stoßen, betrifft eben die Frage: ob eine Bakterienart, die normalerweise im Darm nicht heimisch ist, in einem gegebenen Krankheitsfalle aber massenhaft auftritt — ob sie für diesen Fall den Krankheitserreger darstellt, oder ob ihr Wachstum ein sekundäres ist.

Relativ einfach liegen die Verhältnisse bei akuten bakteriellen Darmstörungen, z. B. bei einer fauligen Diarrhöe, an der ein sonst Darmgesunder erkrankt. Hier erscheint die Auffassung der Darmaffektion als einer bakteriellen von vornherein gegeben.

Und doch ist schon bei akuten Fällen ein Irrtum möglich, wie eine Beobachtung beweist, die ich bei meinen Versuchen über gastrointestinale Desinfektion (2) gemacht habe: die Metschnikoffvibrionen, die ich Hunden eingab, machten eine der Cholerainfektion ähnliche schwere Entzündung der Dünndarmschleimhaut,

[illegible] selbst im [illegible]. Die den [illegible] Stühle [illegible] gegen in großen Mengen [illegible] Proteinarten [illegible] fehlen in dem [illegible] Wachstumsbedingungen [illegible].

Noch schwieriger gestaltet sich die Frage nach Ursache und Folge der chronischen Verdauungsstörungen.

Der von mir mitgeteilte Fall von [illegible] bei einem Kranken mit chronisch [illegible] Diarrhöen [illegible] zeigt, daß auch das massenhafte Auftreten einer [illegible] Bakterienart nicht ohne weiteres dazu berechtigt, diese für eine Darmstörung verantwortlich zu machen.

Vielmehr kann ein krankhaft veränderter Darminhalt als abnorm zusammengesetzter Nährboden gewisse Keime zur Entwicklung bringen, während die übrigen Darmbakterien eine Hemmung ihres Wachstums erfahren können und zurücktreten. Diese Möglichkeit betonen auch Strasburger und Tissier 4.

Um also zu dem Schlusse eines kausalen Zusammenhangs zwischen Bakterien und Verdauungsstörung zu gelangen, dazu bedarf es einer genauen Analyse des ganzen Falles.

Ich möchte mir nun gestatten, in Kürze über einen Fall zu berichten, bei dem ich glaube nachweisen zu können, daß bakterielle Verhältnisse einen wesentlichen ursächlichen Anteil an einer eigenartigen chronischen Verdauungs- und Ernährungsstörung haben.

Es handelt sich um ein 13jähriges Mädchen, das ich im Herbst vorigen Jahres einige Zeit in Behandlung hatte. Schon im 1. Halbjahr nach der Geburt waren Unregelmäßigkeiten der Verdauung bemerkt worden, abwechselnd Neigung zu Obstipation und zu Diarrhöen. Während der ersten Lebensjahre traten häufige kurze Perioden von Diarrhöen auf, die meist nur ein bis mehrere Tage anhielten. Die Stühle, bis 6 und 7 an Zahl, waren breiig, auch wässerig und enthielten häufig Schleim. In den diarrhöefreien Zeiten, die bis zu einem Vierteljahr dauerten, und während welcher gelegentlich Neigung zu Obstipation bestand, fiel stets die große Kotmenge auf, häufig erfolgten täglich 2—3 reichliche gebundene Stühle. In den letzten Jahren wurden die Diarrhöen etwas seltener, es kamen Pausen bis zu 1/2 Jahr vor, immer aber waren die Entleerungen auffallend kopiös. Der Kot soll oft graue Farbe gehabt und manchmal so leicht, scheinbar lufthaltig gewesen sein, daß die Kotzylinder auf dem Wasser schwammen. Der Leib war schon vom 1. Lebensjahr ab aufgetrieben, es traten oft reichliche Blähungen und Kolikschmerzen auf. Magenbeschwerden bestanden nicht,

der Appetit war gut. Das Kind erkrankte im 1. Jahr an Rhachitis und lernte erst im 3. laufen.

In seiner körperlichen Entwicklung war dasselbe so zurückgeblieben, daß es mit seinen 12 Jahren den Eindruck eines kümmerlich entwickelten 5—6jährigen Kindes machte, das Körpergewicht betrug 48 Pfund. Geistig war die Kleine ganz normal, sogar auffallend klug, dabei nervös und körperlich wenig leistungsfähig. Außer einer leichten Vergrößerung von Leber und Milz war nur der geringe Hämoglobingehalt von 30 bis 35 % bemerkenswert.

Während der ersten 15 Tage meiner Beobachtung erfolgte an 13 Tagen je ein gebundener Stuhl, meist so kopiös, daß man die Menge auch für einen Erwachsenen als sehr reichlich, öfter als auffällig reichlich bezeichnet hätte. Die Stühle machten dabei den Eindruck großer Trockenheit und hatten z. T. einen eigentümlich trockenen wie seidenartigen Glanz, wie ich ihn sonst noch nie beobachtet habe. Die Farbe war meist braun, manchmal grau, die Reaktion alkalisch; Schleim enthielten die Stühle, die ich in toto durchsiebte[1]), an 6 von diesen 13 Tagen überhaupt nicht, an 7 Tagen nur in Gestalt vereinzelter kleiner Flöckchen, die indes ungemein reich an Darmepithelien waren.

Die Menge der Stühle fiel mir um so mehr auf, als das Kind während der ganzen Zeit kein Gemüse, überhaupt keine schlackenreiche Kost erhielt. Ich erwartete daher, reichliche Nahrungsbestandteile zu finden und war überrascht, als ich bei fast täglicher mikroskopischer Untersuchung so gut wie niemals irgendwelche Reste fand, weder Kohlehydrate, noch Fett, noch Muskelfasern, nicht die kleinsten Muskelschollen, die man doch sonst — abgesehen vielleicht von HCl-Hypersekretion des Magens — niemals vermißt. Vielmehr zeigte das Mikroskop nur Detritus und Bakterien, ungeheure Bakterienmengen, so daß viele Stellen der Präparate wie Bakterienkolonien aussahen. Die Stühle bestanden, dem mikroskopischen Bild nach, abgesehen von dem feinen Detritus und zum allergrößten Teil lediglich aus Bakterien, und dieser gleichmäßigen, ganz schlackenfreien Zusammensetzung entsprach ihre völlig homogene Konsistenz. Am 4. und 6. Tage waren die jeweils einmaligen, besonders reichlichen Stühle acholisch und breiig, am 7. Tage enthielt der Stuhl kleine wie Schleimflöckchen aussehende, dagegen ziemlich konsistente Fetzen, die man mit der Pinzette leicht isolieren konnte, und die nach der mikroskopischen Untersuchung und Färbung mit Jod-jodkaliumlösung ausschließlich aus Butyricusbakterien bestanden. An den beiden folgenden Tagen wurden täglich 3—4 dünne Stühle entleert, es bestand starke Flatulenz, und am 2. dieser beiden Tage wurde reichlich fein- bis mittelflockiger, an Darmepithelien sehr reicher Schleim ausgeschieden. Nahrungsbestandteile enthielten auch diese Stühle nicht. Es handelte sich also um eine akute Diarrhöe mit sekundärer Reizung der Darmschleimhaut, möglicherweise veranlaßt durch eine Entwicklung von Butyricus, den ich zuvor bei dieser Kranken niemals gefunden hatte. Am Tage darauf erfolgte schon wieder nur ein Stuhl mit

1) Nicht in dem Boas'schen Apparat, der feinen Schleim auch bei schwachem Wasserstrom durchläßt.

nur vereinzelten kleinen Schleimflöckchen, die Reizung — Diarrhöe und Darmkatarrh — war wieder ausgeglichen.

Fünf Tage später, während welcher die Verdauung sich wieder ebenso verhalten hatte, wie vor diesem Zwischenfall, gab ich dem Kinde rohen Schinken zu essen, um so einen Einblick in die Magenverdauung zu gewinnen. Denn auf die Anwendung des Magenschlauchs mußte ich dem schwächlichen und reizbaren Kinde gegenüber verzichten. Bekanntlich beweist der Befund rohen Bindegewebes, das nach Genuß von Schinken im Stuhle oft ungemein massig auftritt, eine Störung der Magenverdauung, da rohes Bindegewebe normalerweise zwar im Magen, aber nicht im Darm verdaut wird.

Am anderen Morgen setzte eine schwere Verdauungsstörung ein, es erfolgten z. T. gebundene oder breiige — und zwar teilweise acholische — z. T. wässerige Stühle, täglich nur 2 mal, jedoch äußerst reichlich — von dem kleinen Kinde oft mehr, wie ein halbes Nachtgeschirr. — Gleich in den ersten Stühlen fielen sehr zahlreiche faden- und gerinnselartige Gebilde auf, von weißlich-gelblicher Farbe, die ich mit bloßem Auge für Fleisch- oder Bindegewebsreste hielt. Zu meiner großen Überraschung erwiesen sich dieselben unter dem Mikroskop als lediglich aus ganz ungeheuren Bakterienmengen bestehend. Einige der Partikel hatten ein schleimiges Substrat, die meisten ließen sich auf dem Deckglas genau so verreiben, wie eine Bakterienkolonie. Und zwar fanden sich auffällig lange Stückchen, z. T. zu Fäden ausgewachsen, daneben Trommelschlägelformen, Kokken in Haufen und kurzen Ketten, kurze und dicke, plumpe Stäbchen, koliartige Stäbchen, Sproßpilze mit Sporen, keine Hefe, Butyricus nur einmal, am 18. Tage der akuten Darmstörung. Die Hauptmasse bildeten die auffällig langen Stäbchen und die kurzen plumpen. Erstere, ebenso die Trommelschlägel, wuchsen nicht auf den üblichen Nährböden, letztere erwiesen sich als z. T. verflüssigende, z. T. nicht verflüssigende, fluorescierende Fäulnisbakterien, ferner wuchsen Proteus, Strepto-, Staphylokokken u. a. mehr.

Das mikroskopische Bild der Bakterienpartikel war höchst eigenartig: die enormen Bakterienrasen sahen aus, wie das Klatschpräparat einer riesenhaften Oberflächenkultur.

Alle untersuchten Partikel enthielten — und zwar noch am 11. Tage der akuten Verdauungsstörung — zahlreiche gut erhaltene rote Blutkörperchen, makroskopisch war Blut nicht zu sehen.

Schleim enthielten die Entleerungen auch während dieser Periode entweder gar keinen, oder nur in Spuren, oder in etwas größerer, immerhin aber als sehr gering zu bezeichnender Menge. Derselbe war äußerst reich an Epithelien, die in manchen Flöckchen so dicht wie Eiterzellen lagen, so daß die Flocken ganz weiß und undurchsichtig aussahen.

Am 2. Tage nach der Schinkenprobe wurden reichlich Muskelfasern ausgeschieden, nur mikroskopisch erkennbar, worauf die Fleischnahrung ausgesetzt wurde. Erst am 4. Tage begann eine sehr reichliche Ausscheidung von Fett, merkwürdig reichlich, nachdem ich die Fettzufuhr möglichst beschränkt hatte, und zwar in Form

massenhafter schöner Nadeln und zahlreicher makroskopisch sichtbarer kleiner Stippchen.

Diese Fettausscheidung fand sich noch am 18. Tage der akuten Verdauungsstörung, an dem uns die kleine Patientin verließ. Dagegen enthielten die Stühle niemals irgendwelche Kohlehydratreste.

Die Reaktion der Stühle war alkalisch bis neutral, der Geruch äußerst faulig, manchmal geradezu aashaft.

Die Diarrhöen dauerten nur 5 Tage, die Behandlung war wesentlich diätetisch, bestand in einer Beschränkung der Nahrung, um das Bakterienwachstum herabzusetzen.

Das Allgemeinbefinden hatte sich sofort am 1. Tage nach der Schinkengabe verschlechtert, es trat allgemeines Unbehagen ein, Appetitlosigkeit, Mattigkeit, der Leib wurde aufgebläht, es gingen sehr reichliche ungemein stinkende Blähungen ab.

Als das Kind uns am 18. Tage nach Eintritt der akuten Störung verließ, hatte es sich völlig erholt und die Stühle hatten ihre anfängliche Beschaffenheit wieder angenommen bis auf die auch jetzt noch beobachtete Ausscheidung von Fett und von Bakterienhäutchen.

Versuchen wir jetzt eine Epikrise dieses Falles, so ist das wesentliche der akuten Verdauungsstörung in der abundanten Entwicklung wilder Fäulnisbakterien zu suchen. Die Beurteilung des kausalen Zusammenhanges wird durch die ununterbrochene Beobachtung vor dem Diarrhöeanfall und während desselben gesichert. In den 2 Wochen vor demselben war stets eine höchst auffällige Vermehrung des Bakteriengehaltes der Fäces zu konstatieren. Dieser erfuhr plötzlich eine weitere hochgradige Steigerung, so daß ganze Bakterienkolonien in Form kleiner Fetzen und Häute ausgeschieden wurden, es gelang, gerade die Bakterien, welche die Hauptmasse in den Stühlen ausmachten, z. T. zu züchten und als Fäulnisbakterien zu identificieren, — und zugleich mit der Steigerung der Darmfäulnis setzten exquisit faulige Diarrhöen ein.

Die Sekretion und Resorption im Dünndarm war zunächst ungestört, erst am 2. Tage wurden Muskelfasern, erst vom 4. ab Fett ausgeschieden.

Der Schleimabgang war ein minimaler, so daß die Diarrhöe keineswegs als katarrhalisch aufgefaßt werden kann.

Die Darmstörung war also zunächst eine rein bakterielle, die Diarrhöen eine Folge des Reizes, den die abnormen Fäulnisprodukte auf die Darmperistaltik ausübten. Dazu kam sekundär eine Störung der Dünndarmverdauung und zwar nur zweier Komponenten derselben, der Fleisch- und Fettverdauung, während die Kohlehydratverdauung die ganze Zeit intakt geblieben sein muß, denn sonst wäre, zumal es sich ja vorwiegend

um Eiweißfäulnis handelte, ebenso gut Stärke, als Fett und Muskelfasern ausgeschieden worden. Daß dies nicht der Fall war, beweist zugleich, daß die Ausscheidung der Nahrungsbestandteile nicht einfach der Effekt der gesteigerten Dünndarmperistaltik war, sondern daß wir es mit einer ganz spezifischen Alteration der Sekretion und Resorption im Dünndarm zu tun haben.

Beachtenswert erscheint angesichts einer solch stürmischen Verdauungsstörung der geringe Schleimgehalt der Fäces. Derselbe bestätigt meine sonstigen Beobachtungen, daß nämlich die Schleimhaut verschiedener Därme auf Reize seitens eines pathologischen Darminhalts ungemein verschieden reagiert. In dem einen Falle folgt auf eine einmalige Gabe eines sog. milden Laxans ein akuter Katarrh, andererseits habe ich gesehen, daß bei schweren dyspeptischen Diarrhöen, die 20 Jahre bestanden, die Schleimproduktion innerhalb 8 Tagen aufhörte, nachdem die Diarrhöen beseitigt waren, ja bei einem Patienten, der seit 15 Jahren an Diarrhöen litt, fand ich während 3 Wochen auch in den diarrhoischen Stühlen nicht ein einziges Mal Schleim.

In einem gewissen Gegensatz zu dem geringen Schleimgehalt steht der Befund zahlreicher roter Blutkörperchen, die durch beinahe 2 Wochen nachzuweisen waren.

Um nun eine befriedigende Antwort zu finden auf die Frage, was die plötzliche Steigerung der Darmfäulnis in unserem Falle veranlaßt hat, möchte ich an die Angaben verschiedener Autoren erinnern. Escherich (6), Tissier (7), Rodella (8), Strasburger (1) kamen zu dem Ergebnis, — erstere für den Säugling, Strasburger auch für den Erwachsenen — daß die Darmflora in empfindlichster Weise von den chemischen Verschiedenheiten des Nährsubstrates, des Darminhaltes, abhängig sei, daß ihre Zusammensetzung auf das feinste auf jeden Wechsel ihrer Lebensbedingungen reagiere.

A. Schmidt (8) betont in erster Linie die Bedeutung, die unverdautes rohes Bindegewebe als Schlupfwinkel und Brutstätte der Fäulnisbakterien während seiner Passage durch den Darmkanal gewinnt. Ich bin nach meinen Beobachtungen zur gleichen Ansicht gekommen, und glaube, daß auch in dem vorliegenden Falle die akute Steigerung der Darmfäulnis durch das unverdaute Bindegewebe des rohen Schinkens verursacht wurde. Man braucht nur öfter Stuhluntersuchungen auszuführen und man ist immer wieder erstaunt, welche Unmassen von Bindegewebe,

samt eingeschlossenem Fett nebst Muskulatur, nach Genuß rohen Schinkens in den Stühlen auftreten.

Wenn so die Auffassung der akuten Verdauungsstörung gesichert erscheint, — wie ist der merkwürdige Fall überhaupt zu beurteilen? Bieten die von mir gemachten Beobachtungen eine Erklärung für die chronische Verdauungs- und Ernährungsstörung, an der das Mädchen zeitlebens gelitten hat und noch leidet?

In dieser Beziehung verweise ich nochmals auf den enormen Bakteriengehalt der kopiösen gebundenen Stühle, wie er während der ersten 14 Tage beobachtet wurde.

Die Bakterien müssen die Hauptmasse der Trockensubstanz gebildet haben. Ich erinnere daran, daß Strasburger (9) den Bakteriengehalt des normalen Kots bei leicht resorbierbarer Kost auf $^1/_3$ der Trockensubstanz berechnet.

Ferner ist zu beachten, daß die abnorme und abnorm gesteigerte Darmfäulnis — die Ausscheidung der Bakterienfetzen — sowie die schwere Störung der Dünndarmverdauung nach beinahe 3 Wochen, als das Kind meine Anstalt verließ, noch bestand, nachdem die Diarrhöen längst aufgehört und die Stühle ihre frühere Beschaffenheit im übrigen wieder angenommen hatten. Von einer akuten bakteriellen Störung war damals keine Rede mehr, vielmehr finden wir in diesem Stadium den Übergang von der Exacerbation zum chronischen Zustand, wie wir ihn während der 14 Tage vor der akuten Störung kennen gelernt haben.

Die Frage, wie lange schon diese Steigerung der Darmfäulnis bestanden haben mag, ist natürlich nicht zu beantworten, zumal eine genaue Stuhluntersuchung früher nie stattgefunden hat. Tatsache ist jedoch, daß die Verdauungsstörung des Kindes von jeher den gleichen Charakter hatte. Das wesentliche an derselben waren die massigen gebundenen Stühle; periodisch traten ebenso reichliche Diarrhöen ein, jedoch waren diese von vornherein relativ selten, hatten Pausen bis zu $^1/_4$, in der letzten Zeit bis zu $^1/_2$ Jahr, und sie erfolgten jedesmal in kurzen Perioden von ein bis höchstens mehreren Tagen, so daß man also unmöglich die schwere chronische Ernährungsstörung des Kindes durch chronische Diarrhöen erklären kann. Besonders wichtig erscheint eine spontane Angabe der Mutter des Kindes. Als ich sie am 1. Tage der diarrhöischen Stühle bei der Abendvisite sah, empfing sie mich mit der Frage, ob ich schon die vielen Würm-

chen gesehen hätte, die im Stuhl herumschwämmen; solche beobachte sie schon alle die Jahre. Wir stellten fest, daß die Frau die Bakterienpartikelchen meinte.

Ärztlicherseits war bisher immer eine ungenügende Verdauung angenommen, die große Quantität der Stühle durch den Abgang überreichlicher Nahrungsreste erklärt worden. Diese Annahme ist unrichtig, denn Nahrungsbestandteile wurden während der 14 Tage vor der akuten Störung in den kopiösen gebundenen Stühlen überhaupt nicht ausgeschieden. Dieser Umstand ist jedenfalls der Tätigkeit der Bakterien zuzuschreiben, da ja andernfalls eine besonders gute Verdauung vorausgesetzt werden müßte.

Damit kommen wir zu der Frage, ob und inwieweit die beobachtete Änderung und enorme Steigerung des Bakterienwachstums auch für die chronische Ernährungsstörung des Kindes verantwortlich zu machen ist.

Abgesehen von den obligaten Darmbakterien handelt es sich, wie wir sahen, um eine ganze Anzahl wilder Keime. Von einigen der auch hier beobachteten, wie Strepto-, Staphylokokken, Proteus, wurde verschiedentlich angegeben, daß sie vom Darm aus pathogene Eigenschaften gezeigt hätten; und in unserem Falle beweisen die zahlreichen kapillären Blutungen, daß den Bakterien ein Eindringen in das Innere des Körpers möglich war.

Wie weit solche Verhältnisse das Allgemeinbefinden und den Kräftezustand des Kindes beeinflußt haben, entzieht sich der Beurteilung; dagegen muß die gewaltige Steigerung des Bakterienwachstums, wie ich sie durch 5 Wochen beobachtet habe, und wie sie aller Wahrscheinlichkeit nach seit Jahren besteht, die Entwicklung des Kindes erheblich beeinträchtigt haben, einmal infolge des Verlustes an Eiweiß, das zum Körperaufbau solcher Bakterienmassen erforderlich ist, dann infolge der Umsetzungsprozesse, insbesondere Gärung und Fäulnis, die dem Nährboden ja weit mehr Material entziehen, als der Aufbau der Bakterienleiber selbst. Dazu kommt der schädigende Einfluß auf die Dünndarmfunktion, der nach der akuten Steigerung der Darmfäulnis beiläufig 3 Wochen zu beobachten war und der eine mangelhafte Ausnutzung der Stoffe bedingte, welche die Bakterien nicht selbst verbrauchten. (Auch Strasburger weist auf diese Momente hin bei der Besprechung der Frage, auf welche Weise obligate und wilde Darmbakterien den Körper schädigen können.)

Und schließlich sind angesichts des Hämoglobingehaltes von 30 bis 35 % die zahlreichen Blutaustritte zu erwähnen, die 11 Tage zu beobachten waren.

Wie ist aber ein solch enormes Bakterienwachstum im Darme auf die Dauer möglich? Der gesunde Darm regelt seine bakteriellen Verhältnisse durch Verdauung und Resorption, durch die er den Bakterien den Nährboden beschränkt, und durch die normale Peristaltik, die einem Überhandnehmen derselben gleichfalls vorbeugt. Außerdem besitzt der Dünndarm baktericide Einrichtungen von großer Wirkung, wie meine Metschnikoffversuche ergeben haben. Der vorliegende Fall zeigt, welche Bedeutung das Versagen dieser Vorrichtungen für den Darm haben kann, der ohne sie einem schrankenlosen Bakterienwachstum geradezu hilflos preisgegeben ist.

Die Prognose dieses Falles ist natürlich sehr zweifelhaft, wenn auch die Diarrhöen in den letzten Jahren viel seltener geworden sind.

Das Hauptmittel, das wir gegen die Vermehrung der Bakterien haben, eine schlackenarme und leicht resorbierbare Kost, ist dem Kinde gegenüber zeitlebens mehr oder weniger in Anwendung gekommen. Und einem derartigen Bakterienwachstum mit antiseptischen Mitteln Abbruch zu tun, wird uns natürlich nicht beifallen.

Wichtig ist jedenfalls, den Charakter etwaiger Steigerungen des Prozesses festzustellen — ob es sich um Gärungs- oder Fäulnisvorgänge handelt —: wir würden in ersterem Falle eiweiß-, im letzteren mehlreiche Kost geben.

Literaturangaben.

1. Schmidt u. Strasburger, Die Fäces des Menschen. 4. Abschnitt: Die Mikroorganismen der Fäces. — 2. Archiv f. Verdauungskrankh. 1901. — 3. Volkmann, Klinische Vorträge 1901 Nr. 318. — 4. Cit. nach Strasburger. 5., 6., 7. desgl. — 8. A. Schmidt, Funktionsprüfung der Fäces.

XXXV.

Cheyne-Stokes'sches Atmen beim Coma diabeticum und Kußmaul's großes Atmen bei der Urämie.

Von

Wilhelm Ebstein (Göttingen).

In seiner klassischen, in dem 14. Bande dieses Archivs — 1874 — Seite 1 ff. abgedruckten Arbeit: Zur Lehre von dem Diabetes mellitus. Über eine eigentümliche Todesart der Diabetischen usw. schildert Kußmaul eine eigentümliche, einem comatösen Zustande vorausgehende und ihn dann begleitende Dyspnöe, bei welcher die Atmung in ihren beiden Bewegungsphasen größer (tiefer) und gleichzeitig häufiger wird. Bei dieser großen Atmung beobachtete Kußmaul eine große Regelmäßigkeit, sie setzte nicht aus und machte keine großen Frequenzschwankungen. Bei tieferer Betäubung trennte eine längere Pause das Exspirium von dem Inspirium. Betreffs der Ursache dieser großen Atmung kommt Kußmaul zu folgenden allgemeinen Schlußfolgerungen. Er betont zunächst, daß diese Dyspnöe die Folge einer direkten centralen Erregung und nicht das Produkt einer reflektorischen Erregung der Atmungscentren von den Vagis oder den Laryngeis sei. Sie läßt sich nach Kußmaul weder aus einer Sauerstoffverarmung der Atmungscentra und auch nicht aus einer übermäßigen Anhäufung von Kohlensäure im Blute herleiten, sondern diese Dyspnöe muß in einer Intoxikation anderer Art ihren Grund haben, die mit chemischen Störungen des organischen Haushaltes beim Diabetes in Verbindung steht. Über die Natur dieses toxischen Agens vermag Kußmaul „nichts Sicheres zu sagen". Diese Beobachtungen Kußmaul's haben insofern weiterhin dadurch eine Erweiterung erfahren, als wir heut wissen, daß diese Dyspnöe nicht stets dem Eintritt des Coma diabeticum vorausgeht, sondern daß sie oft genug erst während des comatösen Zustandes auftritt. Diese

Veränderung der Atmung ist in prognostischer Beziehung nicht ohne Interesse, wie eine Beobachtung lehrt, welche ich in meiner Bearbeitung des Diabetes mellitus in meinem und Schwalbe's Handbuch der praktischen Medizin III, 2, Stuttgart 1901, S. 694, mitgeteilt habe. Meine Vorhersage, daß die verhältnismäßig sich noch vollkommen wohl befindende Patientin, welche ihre häuslichen Geschäfte gut besorgen konnte, vielleicht schon binnen der nächsten 48 Stunden zugrunde gehen würde, ist leider bei ihr buchstäblich in Erfüllung gegangen. In solchen Fällen gibt das Auftreten der tiefen Atmungen den ersten und einzigen Fingerzeig für die drohende Gefahr. K. Grube (Arch. f. exper. Pathologie und Pharmakologie XLIV, S. 350) hat, im Gegensatz zu Kußmaul, wie manche andere Beobachter, den Beginn der typischen Atmungen schon einige Zeit vor dem Einsetzen des Comas nur für ein bisweilen auftretendes Vorkommnis erklärt. Grube erzählt, daß eine Dame, welche aufgeregt in seiner Nachmittagssprechstunde mit typischer Atmung erschien, am nächsten Morgen zwischen 5 und 6 Uhr comatös wurde. Es war von vornherein anzunehmen, daß die Veränderung des Atmungstypus, wie sie von Kußmaul bei Diabetischen zuerst geschildert worden ist, kein der Zuckerkrankheit allein zukommendes Symptom sei und L. Herzog hat in seiner lesenswerten Arbeit (Diagnostische Schwierigkeiten zwischen dem Coma der Zuckerkranken und anderen comaartigen Zuständen. Berliner Klinik Heft 132, Berlin 1899), die comaartigen Zustände mit (charakteristischer) Dyspnöe (l. c. S. 24) auf Grund der einschlägigen Literatur abgehandelt. Soweit ich es übersehe, hat man als die für das Coma dyspnoëicum diabeticum typische Atmungsform, welche übrigens auch bei einer ganzen Reihe anderer Krankheitszustände vorkommt, diejenige angesehen, welche von Kußmaul treffend als eine in ihren beiden Bewegungsphasen größere (tiefere) und gleichzeitig häufigere charakterisiert worden ist. Daß diese Atmungsform bei dem terminalen Coma der Zuckerkranken die häufigste ist, mag zugegeben werden, daß sie aber die einzige ist, steht mit meinen klinischen Erfahrungen im Widerspruch, wie aus folgender Kasuistik sich ergeben dürfte.

I. Der $45^1/_4$ jährige Oberleutnant und Gutsbesitzer D. aus M. konsultierte mich am 28. November 1902 wegen Lungenschwindsucht und Zuckerkrankheit. Derselbe, seit 12 Jahren Landwirt und vorher ungefähr 14 Jahre aktiver Soldat, gibt an, weder hereditär belastet noch auch jemals sexuell infiziert oder dem Alkoholgenuß ergeben gewesen zu sein. Bis zu seinem 38. Jahre will der Patient bis auf gelegentliche geringfügige Bronchitiden stets gesund gewesen zu sein. Seine gegen-

wärtige Erkrankung bringt er mit einer am 25. August 1895 nach dem Genuß von sauer eingekochtem Aal akut einsetzenden Erkrankung, welche als „Fischvergiftung" bezeichnet wurde, in Zusammenhang. Ich sah den Patienten am 25. September desselben Jahres auf den Wunsch seines Hausarztes und mit demselben in seiner Heimat in Westfalen. Ich habe damals einen „Unterleibstyphus" diagnostiziert. Als der Patient nach dessen glücklichem Ablauf und anscheinend völlig genesen zum zweiten Male das Bett verließ, erkrankte er aufs neue akut und zwar sehr schwer an einer mit heftigen Magen- und Darmerscheinungen vergesellschafteten Lungenentzündung. Den Darmausleerungen soll viel Schleim beigemischt gewesen und es sollen im Verlauf der Krankheit reichliche Hautblutungen aufgetreten sein. Der Patient genas zwar auch von dieser Krankheit, jedoch erreichte er sein früheres Körpergewicht von 175 Pfund nie mehr wieder. Über 140 Pfund ist er danach nicht mehr gekommen. Als der Kranke sich mir im November 1902 hier vorstellte, ersah ich aus dem Begleitschreiben seines jetzigen Hausarztes, daß er im Januar 1901, in welchem er den Patienten in Behandlung bekam, einen beiderseitigen Lungenspitzenkatarrh und Diabetes mellitus (6 % Zucker) festgestellt habe. Ein mehrwöchiger Aufenthalt in Nizza im Winter 1902 (Januar bis März) brachte keinen Nutzen, im Gegenteil hat sich der Zustand des Patienten je länger je mehr verschlechtert. Obgleich sich der Zuckergehalt des Harns bei der Einhaltung einer entsprechenden Diät auf 0,5 % ermäßigte, wurde das Allgemeinbefinden immer schlimmer.

In diesem Zustande sah ich den Patienten am 28. November 1902, welcher von da ab bis zu seinem am 10. April 1903 erfolgenden Tode von mir in meiner Privatklinik behandelt wurde. Der blasse, magere, sehr lang aufgeschossene Patient bot schon in seinem äußeren Habitus das Bild eines vorgeschrittenen Phthisikers. Die Untersuchung ergab ausgesprochene Infiltrationserscheinungen und wahrscheinlich mit Höhlenbildung in der linken oberen Lungenpartie, auch die rechte Lunge war im oberen Teile krank, indes weniger hochgradig. Der Husten war und blieb stets mäßig, auch der Auswurf war geringfügig, geballt, schleimigeitrig. Bereits bei der ersten Untersuchung desselben am 28. November 1902 wurden in demselben reichliche Tuberkelbazillen gefunden. Am 20. und 21. Dezember trat eine geringfügige Hämoptöe auf. Mehrfach machten sich bei dem Kranken pleuritische Symptome (Schmerzen und Reiben in der linken Brusthälfte) bemerkbar. Der Appetit war sehr launisch, indes wenn er auch nicht gut war, wurde doch im allgemeinen aus „Pflichtbewußtsein" befriedigend gegessen. Das Körpergewicht, welches bei der Aufnahme 121,8 Pfund betragen hatte, sank zunächst etwas und blieb bis zum 17. Januar 1903 auf 120—120,8 Pfund stehend, dann aber hob es sich, ohne daß wassersüchtige Anschwellungen auftraten, allmählich bis Anfang März bis auf 128,4 Pfund, wobei der Patient sich im allgemeinen wohl fühlte. Nachher sank dessen Gewicht wieder ein wenig, betrug aber Ende März, wo die letzte Körperwägung vorgenommen wurde, immerhin noch 126,4 Pfund.

Der Stuhlgang war immer angehalten, wurde aber durch große Öl-klysmen (300 gr) in Ordnung gehalten.

Es handelte sich bei unserem Patienten um einen Diabetes decipiens, d. h. Polyurie fehlte während der ganzen Zeit der Beobachtung. Im allgemeinen wurden in 24 Stunden 1500 ccm Harn entleert. Selten erreichte das tägliche Harnquantum 2 Liter oder ein wenig darüber. Die tägliche Zuckermenge schwankte zwischen 17 bis 147 g. Vom Ende Februar bis zum Tode des Patienten überstieg die tägliche Zuckermenge gewöhnlich 100 g. Im Monat Dezember war die tägliche Zuckerausscheidung am kleinsten. Entsprechend der täglichen Harn- und der in ihm ausgeschiedenen Zuckermenge schwankte natürlich das spezifische Gewicht des Urins zwischen 1020—1040. Aceton oder Acetessigsäure oder beide — weit häufiger wurde die letztere vermißt — waren mit Ausnahme der Zeit vom 22. Dezember bis zum 4. Februar 1903, in welcher sie gänzlich fehlten, täglich in höherem oder geringerem Grade mittels der bekannten Reaktionen nachweisbar. Ein Einfluß der ausgeschiedenen Zuckermenge auf die Stärke dieser Reaktionen war nicht erweislich. Eiweiß war in Spuren als leichte Opalescenz oder als leichte Trübung bei der Anwendung der Ferrocyankaliumessigsäureprobe in dem Harn nachweislich und zwar ging die Menge der Zuckerausscheidung mit der Stärke der Albuminurie nicht Hand in Hand. Harncylinder wurde niemals gefunden. Jedoch muß bemerkt werden, daß in den letzten 24 Stunden des Lebens, in denen alle Ausleerungen unwillkürlich waren, auch der Harn nicht aufgefangen und demgemäß auch nicht untersucht werden konnte.

Gelegentlich waren starke nächtliche Schweiße vorhanden, welche den Kranken sehr belästigten. Der Temperaturverlauf war atypisch mit größeren (bis 3,5 ° betragenden) und kleineren, manchmal nur 0,1 betragenden Tagesschwankungen. Die maximale Temperatur betrug 38,9, die minimale 35,4. In der Regel erreichte die Abendtemperatur 38,0 nicht, während die Morgentemperatur zwischen 35,0 bis 36,0 schwankte. Nur in den letzten anderthalb Wochen bewegte sich die Temperatur mit geringen Tagesschwankungen um 38,0 herum. Die Pulsfrequenz schwankte in der Regel der Temperatur entsprechend. Sie betrug im allgemeinen gegen 100 Schläge in der Minute. Die Zahl der Atmungen war in der Ruhe normal, auch deren Typus war, abgesehen von den bald zu erwähnenden terminalen Veränderungen ein normaler. Patient war stets außer Bett. Sein subjektives Befinden besserte sich während des Aufenthaltes in der Privatklinik langsam und stetig. Von Mitte März 1903 machte der Kranke bereits ernstlich Pläne nach Hause zu reisen, und sich persönlich auf seinem Gute umzusehen und die Aussaat selber zu leiten. Dann wollte er nach Italien zu seiner völligen Erholung reisen. Als sein Bruder unserem Patienten gelegentlich seines Besuches am 29. März den Vorschlag machte, daß er ihm einiges von seinem Wirtschaftsbetrieb abzunehmen bereit sei, erregte ihn das so sehr, daß der Bruder bald davon abstand. Vom 4. April an wurde ein vollständiger Wechsel in dem Wesen des Kranken wahrgenommen. Der bisher so liebenswürdige Patient wurde nörgelig, krittlig, besorgte aber alle Vorbereitungen zu seiner auf den 8. April festgesetzten Abreise persönlich und ordnete alles an, was für seine Ankunft in seinem Hause und in seiner Wirtschaft geschehen solle. Am 7. April war der Kranke zeit-

weise verwirrt, duldete aber nicht, daß der von ihm seither sehr bevorzugte Krankenwärter seinen Koffer packte, er wollte alles selbst besorgen. Am 8. April machte sich bei ihm eine große Schlafneigung bemerkbar, der Kranke war im übrigen gänzlich verwirrt, indes blieb sein Sinn unentwegt auf die Abreise gerichtet. Beim Frühstück schlief er ein, trotzdem befahl er dem Krankenwärter, ihm beim Ankleiden zu helfen und blieb, nachdem dies geschehen, inmitten seines Gepäckes, immer wieder einschlummernd, mit der Uhr in der Hand sitzen, bis ich ihm bei der Morgenvisite erklärte, daß er in diesem Zustande die Heimreise nicht antreten könne. Er fügte sich ohne weiteres und verschob seine Abreise auf den nächsten Tag. Er blieb aber in einem lebhaften Erregungszustande. In diesem Zustande wurde er Nachmittag $4^1/_2$ Uhr, im Schlafrock auf dem Sofa bei einem Glase Biere sitzend, gefunden. Er hatte es sich ohne Erlaubnis des Arztes und der Krankenschwestern holen lassen und soll davon im Laufe des Tages anderthalb Flaschen verzehrt haben. Als ihm vom Arzte vorgestellt wurde, daß er doch am besten im Bett aufgehoben sei, ließ sich der Kranke bereitwillig von ihm zum Bette führen, entkleidete sich selbst und legte sich nieder. Kaum lag er, so fielen ihm die Augen zu und es trat ein ganz ausgesprochenes Cheyne-Stokes'sches Atmen ein. Ab und zu schlug er die Augen noch auf. Um $7^1/_2$ Uhr abends war der Patient durch kräftiges Anrufen nicht mehr zum Erwachen zu bringen. Die Pupillen reagierten. Der Kranke hatte Kot und Urin unter sich gelassen. Das Cheyne-Stokes'sche Atmen hielt bis zum nächsten Tage (10. April) früh 4 Uhr an. Die Atmungspausen waren verschieden lang, daß man während derselben bequem bis 20 zählen konnte. Es stellte sich dann ein mühsames mit Trachealrasseln verbundenes Atmen ein, wie es beim Lungenödem beobachtet wird, an welchem am 10. April früh 10 Uhr der Tod erfolgte.

Die Leichenöffnung durfte nicht gemacht werden.

Es handelte sich bei diesem Kranken um einen Fall von Diabetes mellitus, welcher mit Lungenschwindsucht kompliziert war. Der Patient ist, wie so häufig, am Coma diabeticum zugrunde gegangen, welches auf einen vorausgehenden und mehrere Tage anhaltenden Erregungszustand folgte. Vor der vollen Entwicklung der Bewußtlosigkeit setzte Cheyne-Stokes'sches Atmen ein, welches nahezu 12 Stunden dauerte und sodann gleichzeitig mit dem Eintritt von Lungenödem, welches nach 6 Stunden zum Tode führte, durch ein mühsames, mit Trachealrasseln verbundenes Atmen ersetzt wurde. Daß das Cheyne-Stokes'sche Atmen ebenso wie das Coma bei unserem Patienten nicht durch die Schwindsucht, sondern durch den Diabetes vermittelt worden ist, braucht wohl nicht weitläufiger begründet zu werden. Das Cheyne-Stokes'sche Atmen war bei unserem Patienten ein vollkommen reines und nicht durch den von Kußmaul geschilderten Atmungstypus kompliziert.

In diesem Falle war die Diagnose des Cheyne-Stokes'schen Atmens eine sehr einfache, wie in allen Fällen, bei denen das Atmen sich geräuschvoll vollzieht. Verlaufen die Atembewegungen geräuschlos, dann wird man von dem vorhandenen Atmungstypus, bzw. daß Cheyne-Stokes'sches Atmen besteht, sich nur dann überzeugen können, wenn man durch die direkte Besichtigung des entblößten Brustkastens die Art der Atmung direkt in Augenschein nehmen kann. Dies war in der nächsten sowie in einigen danach folgenden Beobachtungen der Fall. Bei ihnen war reines Cheyne-Stokes'sches Atmen teils nur vorübergehend vorhanden, teils wechselte dasselbe mit dem großen Atmen Kußmaul's oder mit unregelmäßigem Atmen.

II. K. R. ein 42jähriger Steinhauer aus Heinade, aufgenommen am 30. April 1904 befindet sich in schlechtem Ernährungszustand. Er hat eine Körpergröße von 1,73 cm und wiegt 110 Pfd. Außerordentlich schwerer Diabetes, die tägliche Zuckerausscheidung beträgt 500—600 g, sehr starke Acetonurie und Diaceturie. Die tägliche N-Ausscheidung im Harne betrug ca. 30 g, die NH_3-Ausscheidung über 3 g. Das Sensorium war vorübergehend am 1. Mai ganz leicht benommen, die Pupillen reagierten immer prompt auf Lichteinfall. Bei der klinischen Vorstellung am 2. Mai beobachtete man an dem entblößten Thorax des Patienten den Cheyne-Stokes'schen Atemtypus. Obwohl die Atmung sehr tief war, waren die Exkursionen des Thorax nicht sehr bedeutend. Die Atmungspausen waren kurz. In den nächsten Tagen verlor sich der Cheyne-Stokes'sche Typus wieder, doch war die Atmung noch sehr ungleich tief.

III. W. . . ., 32jähriger Ziegelarbeiter aus R. in die mediz. Klinik aufgenommen am 10. Januar 1903, dort gestorben am 22. Januar 1903. Der Zuckergehalt schwankte zwischen 161—439 g pro die. Der Zuckergehalt nahm vom 12. Januar bis zum Tode ziemlich konstant an Menge ab. Am 22. Januar früh $8^1/_2$ Uhr wurde der Patient ziemlich plötzlich bewußtlos, nachdem er sich am Abend vorher schon nicht wohl gefühlt hatte. Die Atmung war um 11 Uhr vormittags tief und geräuschvoll und zeigte gelegentlich einen wenn auch nicht immer reinen Cheyne-Stokes'schen Atmungstypus. Später verschwand dieses Phänomen, kehrte bis zu dem am Nachmittag desselben Tages im Coma erfolgenden Tode in der gleichen Weise ab und zu wieder. Der Patellarreflex war erloschen, der Pupillarreflex blieb bis einige Stunden vor dem Tode erhalten.

Anatomische Diagnose (Obduzent: Geheimrat Orth).

Hochgradige Atrophie des Pankreas. (Gewicht 35 g, Dimensionen 20 : 2,4 : 1,6 cm, mikroskopisch: einfache Atrophie, Langerhans'sche Inseln gut ausgebildet, aber geringer an Zahl.)

Hochgradige Hyperämie des Gehirns und der Häute. Verfettung der Nierenrinde. Hämorrhagische Erosionen und ausgedehnte Schleimhautblutungen am Magenfundus. Akute Erweichung des Magens und mäßige Niederschläge

von Natr. bicarbonicum in demselben. — Allgemeine Atrophie, insbesondere braune Atrophie der Leber. Atrophie der Nebennieren. Kleinheit des Gangl. coeliacum. Acetongeruch nach Eröffnung der Leiche.

IV. Karl P., 40jähriger Schuhmacher aus P. wurde wegen Diabetes mellitus in die Göttinger medizinische Klinik am 16. Februar 1904 aufgenommen und starb daselbst am 6. März 1904. Die Körperlänge betrug 1,65 cm, das Körpergewicht 111½ Pfund. Die ersten Krankheitserscheinungen waren etwa ¼ Jahr bevor der Tod im diabetischen Coma erfolgte bemerkt worden. In den letzten drei Lebenstagen war bei benommenem Sensorium die Atmung auffallend tief und laut hörbar. Ihre Zahl betrug nur etwa 12 in der Minute. Damit wechselten Perioden zunächst oberflächlicher dann immer mehr sich vertiefender Atemzüge nach Art des Cheyne-Stokes'schen Atmungstypus ziemlich regelmäßig ab. Die Pupillen waren sehr weit, fast reaktionslos, die Patellarreflexe fehlten. Der Puls war fadenförmig 126 in der Minute.

Die von Herrn Kollegen Ribbert ausgeführte Sektion ergab als einzigen krankhaften Befund eine Atrophie der Bauchspeicheldrüse. Im Sektionsprotokoll ist betreffs der Beschaffenheit des Pankreas folgendes angegeben. Das Pankreas ist lang und sehr dünn. Es mißt in der Länge 22 cm, ist 2,5 cm breit und hat eine Dicke von 0,75 cm. Auf der Schnittfläche sieht man keinerlei makroskopische Veränderungen. Die sehr sorgsam ausgeführte mikroskopische Untersuchung ließ gleichfalls keine anderweitigen krankhaften Veränderungen außer der bereits mit bloßem Auge sichtbaren Atrophie erkennen. Es handelte sich also in dem vorliegenden wie in dem vorhergehenden Falle um eine lediglich kachektische Atrophie der Bauchspeicheldrüse. Von degenerativen oder entzündlichen Prozessen, wie wir den letzteren z. B. bei der genuinen Granularatrophie begegnen, war hier keine Spur vorhanden.

V. M., ein 22jähriger Fabrikarbeiter aus Lengfeld wurde wegen Zuckerkrankheit und beginnender Lungenschwindsucht am 2. Januar 1903 in die Göttinger medizinische Klinik aufgenommen wurde, aus der am 17. Februar 1903 wieder erst geheilt entlassen wurde. Der Zuckergehalt des Harns schwankte zwischen 192 bis 638 g pro die. Der Harn enthielt Aceton und Acetessigsäure; Albuminurie fehlte. Der Diabetes war ein schwerer. Der Kranke hatte Neigung zu comatösen Zuständen. Am 12. Februar gegen Abend wurde der Patient leicht somnolent, nachdem er sich schon während des Tages nicht wohl gefühlt hatte. Die Atmung zeigte nicht immer den gleichen Typus, manchmal waren die einzelnen Atemzüge, deren man 16 in der Minute zählte, vertieft, manchmal zeigte die Atmung den Cheyne-Stokes'schen Typus. Die Zuckermenge am 12. Februar betrug 638 g, am folgenden Tage, an welchem der Kranke wieder bei freierem Sensorium war, betrug dieselbe nur 278 g. Als der Kranke aus der Klinik auf sein Verlangen entlassen wurde, war sein Sensorium vollkommen frei und seine Atmung durchaus regelmäßig.

Ganz denselben Atmungstypus, wie wir ihn beim diabetischen Coma vorstehend geschildert haben, habe ich gelegentlich auch bei

der Urämie beobachtet. Es seien ein paar Beispiele hier angeführt:

VI. R. E. aus B., ein 21 jähriger Schneider, wurde am 2. November 1903 in die medizinische Klinik in Göttingen aufgenommen. Die Diagnose wurde auf chronische vorzugsweise interstitielle Nephritis gestellt. Bereits am 4. November verfiel der Patient gegen 5 Uhr nachmittags in Coma. Während dieses urämischen Comas schwankte bei einer Pulsfrequenz von ca. 116 in der Minute die Zahl der Atemzüge in der gleichen Zeiteinheit zwischen 36—48. Die Atemzüge waren tief, geräuschvoll, gleichmäßig, kein Cheyne-Stokes'scher Typus. Dieser Zustand dauerte bis gegen den Morgen des folgenden Tages (5. November), an welchem der Tod erfolgte. Die klinische Diagnose lautete abgesehen von der auf chrom. vornehmlich interstitielle Nephritis: Urämie. Pneumonische Herde und Hypertroph. ventric. sin.

Die von Herrn Kollegen Ribbert ausgeführte Leichenöffnung ergab folgende Sektionsdiagnose: Hochgradige Schrumpfniere beiderseits, Hypertrophie des linken Ventrikels, Pneumonie beider Unterlappen, geschwollene Leisten- und Lymphdrüsen.

VII. A. G. aus Eschwege, ein 18jähriger Barbier, wurde am 12. März 1904 in die Göttinger medizinische Klinik aufgenommen, in welcher er bereits am 18. desselben Monats verstorben ist. Die Diagnose wurde auf Granularatrophie der Nieren gestellt. Seit 4 Jahren bestand bereits Nephritis. In der Klinik wurden 7 ‰ Eiweiß im Harn konstatiert, der Urin zeigte ein reichliches Sediment mit dem entsprechenden mikroskopischen Befunde. Die vorhandenen Ödeme fingen unter gleichzeitigem Ansteigen der Urinmenge an zu schwinden. Gleichzeitig setzte großes, tiefes, laut hörbares Atmen ein, keine Atmungspausen, keine periodenweisen Vertiefungen wie bei dem Cheyne-Stokes'schen Atmen. Dabei leichte Cyanose und verschleiertes Sensorium, Kopfschmerz. Zwei Tage später akute Urämie, welche in 24 Stunden letal verlief.

Die von Herrn Kollegen Ribbert ausgeführte Leichenöffnung ergab folgende Sektionsdiagnose: Hochgradige Granularatrophie der Nieren, Hypertrophie des Ventrikels, Dilatation des rechten Ventrikels. Hochgradiges Lungenödem.

Wenn demnach Kußmaul angibt, daß — neben einigen anderen, hier nicht weiter auszuführenden geringfügigeren differentialdiagnostischen Momenten — das wichtigste Unterscheidungsmerkmal zwischen Coma uraemicum und diabeticum darin liegt, daß sich das letztere durch eine Dyspnöe bei freien Luftwegen einleitet, welche durch große in- und exspiratorische Atembewegungen ausgezeichnet ist, so sehen wir aus den hier mitgeteilten Beobachtungen, daß diese Regel nach meinen eigenen Erfahrungen nicht gerade selten durchbrochen wird.

Wir haben aus den hier mitgeteilten Beobachtungen (I—V) soviel ersehen, daß beim diabetischen Coma sowohl die tiefen Kuß-

maul'schen Atmungen, als auch der Cheyne-Stokes'sche Atmungstypus vorkommen und daß beide bei demselben Kranken miteinander abwechselnd auftreten können, und in Beobachtung VI und VII haben wir Belege dafür beigebracht, daß beim urämischen Coma nicht nur das Cheyne-Stokes'sche Atmen vorkommt, sondern daß manchmal die großen Kußmaul'schen Atmungen, ohne daß eine Andeutung von Cheyne-Stokes'schem Atmen vorhanden ist, allein bestehen können. In Fällen von Cheyne-Stokes'schem Atmen, ebenso wie bei den Atmungen Kußmaul's braucht der betr. Atmungstypus nicht bis zum Tode anzuhalten. Dies gilt, wie die Beobachtung I lehrt, von dem Cheyne-Stokes'schen Atmen beim Coma diabeticum, aber auch von dem beim Coma uraemicum auftretenden. Herr Kollege E. in G. berichtet mir über einen Patienten, Herrn H., 44 Jahre alt, welchen wir am 8. April 1904 gemeinsam untersucht hatten, und bei welchem eine chronische Nephritis und eine Retinitis albuminurica festgestellt worden war, folgendes: „Der Kranke ist am 22. April 1904 urämisch gestorben. Es bestand bei dem Patienten in der letzten Zeit Cheyne-Stokes'sches Atmen. Das Coma war in den letzten Lebenstagen ein sehr tiefes. Ungefähr 18 Stunden vor dem Tode trat Fieber auf, wahrscheinlich bedingt durch eine links hinten unten lokalisierte Lungenaffektion. Während dieses fieberhaften Stadiums war die Atmung sehr beschleunigt und oberflächlich". In Fällen aber, in welchen das Cheyne-Stokes'sche Atmen überwunden wird und die Kranken wieder in ein mehr oder weniger leidliches Wohlbefinden gelangen, kann das Aufhören des Cheyne-Stokes'schen Atmens sich anscheinend auch in verschiedener Weise vollziehen. Ich gedenke hier eines in meiner Klinik beobachteten Falles, welchen Fr. Mann in seiner Inauguraldissertation (Über einen Fall von Cheyne-Stokes'schem Atmen mit günstigem Ausgange. Göttingen 1893) beschrieben hat. Der betr. Kranke, K. S. aus F., ein 42jähriger Töpfer, wegen chronischer Nephritis in die Göttinger medizinische Klinik aufgenommen, zeigte daselbst in der Zeit vom 12.—15. November 1891 die Symptome eines sehr ausgesprochenen Cheyne-Stokes'schen Atmens. Hierzu mag noch folgendes bemerkt werden: Die Pupillen des sehr unruhigen Kranken waren mittelweit, die linke reagierte nicht auf Lichteinfall. Sie zeigte eine Andeutung von Iriskolobom nach unten; es fehlten nämlich daselbst die vorderen Schichten, das Pigmentblatt war ziemlich bloßliegend. Während der Atempausen waren die Arterien der Netzhaut fadendünn, nur in der Papille zu sehen. Bei dem Wiedereintreten der Atmung füllten sie sich.

Nachdem am 15. November das Cheyne-Stokes'sche Atmen aufgehört hatte, wurde der Atmungstypus nicht sofort normal, sondern es bestand unregelmäßiges Atmen, die einzelnen Atemzüge, deren Zahl im Mittel 24 betrug, waren durch unregelmäßige, verschieden lange Pausen voneinander getrennt. Erst am 23. November 1891 war die Unregelmäßigkeit der Atmung beseitigt und die Atmung war wieder regelmäßig geworden.

Aus diesen Tatsachen läßt sich zwanglos ableiten, daß zwischen dem Cheyne-Stokes'schen Atmen, dem Kußmaul'schen großen Atmen und dem unregelmäßigen Atmen, wie wir sie bei den unter verschiedenen Umständen vorkommenden comatösen Zuständen, so z. B. bei dem urämischen sowie dem diabetischen Coma teils als Vorläufer, teils als Begleiterscheinungen derselben auftreten sehen, gewisse Bindeglieder existieren müssen. Beständen sie nicht, würden wir nicht imstande sein, uns das Nebeneinandervorkommen dieser Atmungstypen und daß der eine in den anderen übergehen kann, zu erklären. Die experimentelle Pathologie im allgemeinen und speziell die experimentelle Toxikologie und Pharmakologie, sowie nicht weniger die Physiologie haben es sich angelegen sein lassen, Erklärungen über das Zustandekommen dieser modifizierten Atembewegungen zu geben. Mein pharmakologischer Kollege, Herr Jakobj, hat mit liebenswürdiger Bereitwilligkeit mir eine ausführliche Darstellung über die Arzneikörper und Gifte geliefert, aus welcher sich ergibt, daß das Cheyne-Stokes'sche Atmungsphänomen gelegentlich im Verlauf von Vergiftungen mit den verschiedensten Giften beobachtet wird. Es würde zu weit führen, an dieser Stelle diese spezielle Seite der Frage ausführlicher aufzurollen. Hoffentlich veröffentlicht Herr Kollege Jakobj seine einschlägigen Studien. Ich begnüge mich, im Literaturverzeichnis die von Herrn Kollegen Jakobj mitgeteilten Literaturangaben anzuführen. Betrachten wir die Sache von einem allgemeineren Gesichtspunkte, so dürfen wir das Cheyne-Stokes'sche Atmen dem periodischen Atmen Mosso's zuzählen. A. Mosso[1]) hat diese Atmungsform genau studiert und hat ihr seine besondere Aufmerksamkeit zugewendet. Er unterscheidet zwei Formen derselben, nämlich erstens das remittierende Atmen, bei welchem auch während der Pause noch eine Andeutung von schwachen Atem-

1) A. Mosso, La respirazione periodica e la respirazione superflua o di lusso. Atti dell' Anad. d. Cincei S. 4; Memorie, classe di scienze fis. matemat. Vol. I 1885, sowie du Bois-Reymond's Archiv 1878 S. 451 (Cheyne-Stokes'sches Atmen bei normalem Schlaf).

bewegungen vorhanden ist und zweitens das intermittierende Atmen, bei welchem die Pause der Atmung eine vollkommene ist. Daß diese beiden Formen ineinander übergehen können, ergibt sich, wie schon bemerkt wurde, aus den vorher angeführten kasuistischen Mitteilungen. Mosso betrachtet auch unter physiologischen Verhältnissen das intermittierende Atmen als eine gar nicht sehr seltene Erscheinung; es tritt besonders während des Schlafes bei Kindern und bei älteren Leuten auf. Mosso sieht überhaupt die periodische Atmung als eine physiologische Erscheinung an. Er beobachtete, daß bei vollständiger Ruhe und besonders bei tiefem Schlafe nicht nur beim Menschen, sondern auch bei Tieren die Atembewegungen keineswegs immer gleich- und regelmäßig sind: Periodisch treten Gruppen von Inspirationen auf, welche allmählich ihren Umfang und ihre Tiefe vermehren und vermindern. Um die Natur und die Ursachen dieser periodischen Atmung zu ermitteln, stellte Mosso Tierversuche an Hunden, Kaninchen und Tauben an und dabei stellte sich heraus, daß nicht alle Individuen in gleicher Weise eine Disposition für diese periodischen Atmungen haben. Dasselbe gilt auch vom Menschen. Hunde zeigten bei den Mosso-schen Versuchen nicht selten die intermittierende Atmung, wenn ihnen intraperitoneal oder besser intravenös Chloralhydrat injiziert wurde. Ferner fand Mosso, daß Inhalationen von Sauerstoff ebensowenig wie die künstliche Atmung die Perioden und die Intermittenzen der Atmung zu beeinflussen vermögen. Der Blutkreislauf hat einen großen Einfluß auf das Zustandekommen der periodischen Atmung. Was das Auftreten derselben unter pathologischen Verhältnissen betrifft, so ist Mosso überzeugt, und man darf ihm nach meinen eigenen Erfahrungen darin beistimmen, daß man bei gehöriger Achtsamkeit bei sehr vielen Krankheiten die periodische Atmung wahrnehmen wird. Die periodische Atmung wird schwerlich von einem Arzte übersehen werden, wenn sie geräuschvoll sich vollzieht. Sie wird aber nach meinen Erfahrungen auch von gut geübten Beobachtern leicht übersehen, wenn sie geräuschlos sich vollzieht. Es empfiehlt sich bei allen benommenen und comatösen Kranken, sich an deren entblößtem Thorax den Atmungstypus anzusehen. Mosso erklärt sich das Zustandekommen der periodischen Atmung in der Weise, daß die Centren eine Neigung zur Ruhe haben.

Luciani betont in seinem Lehrbuch der Physiologie gleichfalls, daß die periodische Atmung keine lediglich pathologische Erscheinung sei, sondern daß sie auch unter physiologischen Um-

ständen auftreten könne. Luciani widmet dem Gegenstande eine ausführliche Besprechung und kommt zu dem Schlusse, daß die periodische Atmung einen direkten Ausdruck der inneren automatischen und reflektorischen Erregbarkeit der Atmungscentren bildet; bei der Atempause sei eine Herabsetzung der Erregbarkeit vorhanden, welche sich bei den wiederkehrenden Atembewegungen wieder steigert. Diese Erregbarkeitsschwankungen können durch verschiedene Momente veranlaßt werden, gewöhnlich treten sie auf, wenn die Atmungscentren im Begriff sind, langsam zu sterben. Während das Cheyne-Stokes'sche Atmen die Physiologen lebhaft interessiert hat, ist das von Kußmaul beschriebene große Atmen — soweit ich die Sache übersehe — von dieser Seite nicht besonders beachtet worden, wohl aber wurde beobachtet, daß unter verschiedenen Bedingungen auf experimentellem Wege eine Verlangsamung bzw. eine Vertiefung der Atembewegungen stattfindet, so z. B. nach der Durchschneidung der beiden Nn. vagi, bei der Narkose, nach der Abtragung der höher gelegenen Nervencentren. Es darf nun aber mit vollem Recht behauptet werden, daß in allen diesen Fällen eine Herabsetzung der reflektorischen wie der automatischen Tätigkeit vorhanden ist, so daß sowohl die Cheyne-Stokes'sche Atmung als auch die Kußmaul'sche große Atmung zum mindesten unter sehr verwandten Zuständen des Nervensystems zustandekommen können. Warum nun in dem einen Falle häufiger der eine, in dem anderen Falle häufiger der andere Atmungstypus vorkommt, so z. B. bei dem Coma diabeticum der Kußmaul'sche, bei dem Coma uraemicum der Cheyne-Stokes'sche Typus, warum sich gelegentlich beide Atmungstypen miteinander kombinieren oder alternieren, das sind Fragen, deren definitive Beantwortung zurzeit nicht wohl möglich ist. Indes lehrt das direkte Alternieren beider, daß ihre Entstehungsbedingungen eine große Verwandtschaft zeigen müssen. Das Vorkommen von veränderten Atmungstypen unter physiologischen Verhältnissen belehrt uns, daß auch bei ihnen zumal unter den bereits erwähnten Bedingungen die Erregbarkeit der Atmungscentren Schwankungen unterliegt, welche unter pathologischen Verhältnissen eine wesentliche Steigerung erfahren, wodurch erfahrungsgemäß für das betr. Individuum große Gefahren erwachsen.

Abgesehen von der im Text erwähnten **Literatur** seien folgende einschlägige Arbeiten angeführt:

Blasius u. Schweitzer, Elektrotropismus u. verwandte Erscheinungen. Pflüger's Arch. Bd. 53, 1893. (Bei galvanischer Durchströmung bei Fischen.)

Bordoni, Sul tipo respiratorio di Cheyne-Stokes. Siena 1886.
Braun, Zeitschrift f. med. Beamte 1902 Nr. 18 (Cheyne-Stokes'sches Atmen bei Schwefelkohlenstoffvergiftung).
Cohn, Über die Bedeutung des negativen Thoraxdruckes. Pflüger's Archiv Bd. 37 1885 p. 218. (Nach Schließung eines künstl. Pneumothorax.)
Falk, Einfluß des Alters auf die Wirkung des Strychnins. Pflüger's Archiv Bd. 34 1884 p. 552. Vergleich mit Strychninatmung.
Filehne, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. X p. 442 ff. Bd. XI p. 45 ff. Berl. klin. Wochenschr. 1895. (Cheyne-Stokes'sches Atmen bei Morphin.)
Filehne u. Kionka, Über die Blutgase normaler und morphinisierter usw. Pflüger's Arch. Bd. 62 1896 p. 233. (Cheyne-Stokes'sches Atmen bei Morphiumvergiftung.)
Heidenhai, Arch. f. ges. Physiologie 1876 Bd. IV p. 554. (Cheyne-Stokes'sches Atmen bei Chloralhydrat.)
Jacoby, Cheyne-Stokes'sches Atmen infolge Vergiftung mit dem Toxin des Fliegenschwammes (in dessen wissensch. Aufzeichnungen).
Krehl, Pathologische Physiologie p. 212. (Bei Blausäurevergiftung.)
Kunkel, Lehrbuch d. Toxikologie 1899—1901. (Cheyne-Stokes'sches Atmen bei Atropin p. 709, bei Cocain u. Blausäure p. 504, Chlorsaures Kali p. 301.)
Lewin, Nebenwirkungen usw. 1893. (Cheyne-Stokes'sches Atmen bei Cocain S. 263, Salicylsäure S. 502, Chloralhydrat S. 167, Antipyrin und Exalgin S. 548.)
Marchand, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. XXIII p. 295. (Cheyne-Stokes'sches Atmen bei chlorsaurem Kali.)
Murri, Sull' origine pathologica de respiratoria. Rivista clinica 1885.
Rumpf, Unters. über d. Wärmeregulation. Pflüger's Arch. Bd. 33, 1884. (Bezug auf Filehne's Theorie).
Sherrington, Note on Cheyne-Stokes breathing in the frag. Journal of Physiology. Vol. XII 1891.
Smisnow, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1884 Nr. 37 p. 641. (Cheyne-Stokes'sches Atmen bei Schwefelwasserstoffvergiftung.)
Szymonowicz, Die Funktion der Nebenniere. Pflüger's Arch. Bd. 64 1896 (Cheyne-Stokes'sches Atmen nach Nebennierenextraktinjektion.)
Trzebicky, Wiener med. Wochenschr. 1891 Nr. 38. (Cheyne-Stokes'sches Atmen bei Cocainvergiftung.)
Unverricht, Wiener med. Wochenschr. 1892. (Cheyne-Stokes'sches Atmen bei Morphium u. Hyoscyamin.)
Weckerling, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1877 p. 319. (Cheyne-Stokes'sches Atmen bei Salicylsäurevergiftung.)
Weinrich, Berl. klin. Wochenschr. 1896 Nr. 12. (Cheyne-Stokes'sches Atmen bei Cocain.)

XXXVI.

Bemerkungen zu der Arbeit der Herren v. Kétly und v. Torday, „Über die Verwertung des kryoskopischen Verfahrens bei der Beurteilung der Resorption chronischer Brustfellexsudate etc.“ in Nr. 5 und 6 des 79. Bandes des Arch. f. kl. Med.

Von

Dr. med. D. Rothschild,

Bad Soden am Taunus.

Bei Durchsicht der Budapester Arbeit über die Exsudatresorption fiel mir eine ungewöhnliche Übereinstimmung der wichtigsten „Schlußfolgerungen“ mit meinen eigenen im Aprilheft 1903 der Therapie der Gegenwart publizierten Untersuchungen über den gleichen Gegenstand auf. Zu meinem Erstaunen fand ich jedoch nicht nur die gleichen Resultate, sondern auch den Urtext meiner zitierten Arbeit absatzweise, wortgetreu in der Budapester Arbeit wieder, dergestalt, daß gar kein Zweifel darüber bestehen kann, daß meine eigenen Ausführungen mit ganz nebensächlichen, scheinbaren Abweichungen Grundlage und Inhalt der Budapester Abhandlung bilden. Höchstens im Satzbau haben sich die ungarischen Autoren die Mühe genommen, etwas von dem Sodener Muster abzuweichen. Wie unwesentlich diese Abweichungen sind, mag aus einer Gegenüberstellung einiger Teile des Originals und der Pester Kopie hervorgehen:

Urtext Therapie der Gegenwart 1903.	Budapester „Arbeit“ 5. u. 6. Heft 79. Bd. Arch. f. kl. Med.
.... Es kommt häufig vor, daß lang bestandene, auch große Pleuraergüsse nach einer vielleicht zu diagnostischen Zwecken gemachten Probepunktion rasch und vollständig verschwinden. Ich rechne zu den einer exakten Erklärung noch harrenden Punkten zweitens die immer wieder beobachtete Erscheinung, daß pleuritische Exsudate nach vollständiger oder nach möglichst vollständiger Entleerung durch	.... Wir sehen, daß einzelne Exsudate nach der aus diagnostischem Zwecke vorgenommenen Probepunktion resorbiert werden. Andere vermehren sich dagegen von neuem trotz der wiederholt vorgenommenen Punktion, ohne

Punktion oder Thoracocentese sich in ganz kurzer Zeit, oft schon nach wenigen Stunden wieder ansammeln, ohne daß Fieber oder sonstige Erscheinungen auf ein Fortbestehen des ursprünglich vorhandenen Entzündungsprozesses hindeuten.

Drittens möchte ich darauf hinweisen, daß abgekapselte Exsudate, ... , oft monatelang unverändert umhergetragen werden, ohne die geringste Tendenz zur Aufsaugung, bis sie schließlich ganz bestimmten, und in ihrer Bedeutung am Schlusse dieser Arbeit zu würdigenden therapeutischen Eingriffen weichen, viertens erinnere ich an Vorgänge, wie sie von Litten beobachtet sind, . . . , daß nämlich zwischen Exsudathöhe und Fieberhöhe absolut kein kongruentes Verhalten besteht, vielmehr sehr häufig trotz fallenden Fiebers . . . . die Exsudate unbekümmert ansteigen oder umgekehrt trotz bestehenden Fiebers sich resorbieren.

daß wir den Grund dafür angeben könnten.

Abgekapselte Exsudate können monatelang bestehen, ohne die geringste Neigung zur Resorption, bis sie aus irgendeinem Grunde resorbiert werden.

Auffallend und unaufgeklärt ist auch die Tatsache, daß zwischen dem Fortschreiten des Exsudats und dem Fieber kein kongruentes Verhältnis besteht; das Exsudat kann ohne Fieber wachsen und kann trotz des Fiebers resorbiert werden.

Nachdem die Herren die vier Punkte, welche mir unaufgeklärt schienen und mich zur Anstellung meiner Untersuchungen s. Zt. veranlaßt hatten, abgeschrieben haben, suchen sie nun durch etwas Durcheinanderwerfen der einzelnen Sätze und Schlußfolgerungen über die Resorptionsvorgänge bei Pleuraexsudaten den Eindruck selbständiger Arbeit zu erwecken, dem Leser beider Arbeiten wird die absolute Identität jedoch ohne weiteres einleuchten. Jeder citierte Versuch ist glatt übernommen, irgendein selbständig angestellter fehlt vollkommen. Von Naivität zeugt es jedoch, wenn die Herren mir in der Erklärung, warum nach Herstellung osmotischen Gleichgewichts zwischen Exsudat und Blut, demnach ein Flüssigkeitsstrom vom Exsudat nach dem Blute unterhalten wird, in folgender Weise beipflichten:

Urtext:

Wenn auch nicht bestritten werden kann, daß bei einer Entzündung der Pleurawandungen die Lymphgefäße und Stomata zum größten Teile verödet oder doch wenigstens durch Fibrinauflagerung und andere Entzündungsprodukte verstopft, mit einem Wort für den Durchgang und die Wegschaffung von

Pester „Arbeit".

. . . . Da nun bei der Entzündung des Brustfelles die bei der Resorption eine wichtige Rolle spielenden Lymphwege und Stomata teilweise zugrunde gehen, teilweise durch Endzündungsprodukte verstopft werden und so ihrer physiologischen Bestimmung nicht entsprechen können, so kann die zu-

Flüssigkeit unbrauchbar gemacht sind, so könnte man immer noch gegen die Annahme, daß in solchen Fällen osmotische Vorgänge in allererster Linie der Wegschaffung der Exsudate dienen, einwenden, daß nach Herstellung des osmotischen Gleichgewichts zwischen Exsudat und Blut eigentlich kein osmotisches Gefälle mehr existiert, das als Triebfeder für die Wanderung des Exsudats aus dem Pleuraraume in die Capillaren angesprochen werden könnte.

Um zu einer richtigen Erklärung dieser Vorgänge zu gelangen, muß ich auf die Arbeit von Róth und Strauß aus der Senator'schen Klinik aufmerksam machen. Róth hat gezeigt, daß die lebende Capillarwand für Eiweißstoffe schwerer durchgängig ist, als für Salze und daß die Ausgleichungsprozesse durch eine Membran in dem Falle, wenn ein Unterschied der gesamten molekularen Koncentration der beiden Flüssigkeitsschichten besteht, immer nur von der minder koncentrierten zur höher koncentrierten verlaufen, unabhängig von der partiären Zusammensetzung der Flüssigkeiten. In dem Falle jedoch, wenn die molekulare Gesamtkoncentration auf beiden Seiten gleich ist, richtet sich die Flüssigkeitsbewegung nach der Seite, wo ein Überschuß an solchen Molekülen vorhanden ist, für welche sich die Capillarwand im Vergleich zu andern schwerer permeabel zeigt. Als solches Molekül ist im Organismus im wesentlichen das Eiweiß zu nennen. Senator hat in seiner Abhandlung über die Transudation und Exsudation darauf hingewiesen, daß die Exsudate trotz ihres von $^1/_2$ p. M. und noch weniger bis zu 20 p. M. und darüber schwankenden Eiweißgehaltes .... stets einen geringeren Eiweißgehalt aufweisen weilen vorkommende Resorption nur aus der Osmose erklärt werden. Gegen die Bedeutung der Osmose könnte man einwenden, daß, nachdem das osmotische Gleichgewicht zwischen dem Blute und der Flüssigkeit zustande gekommen ist, es kein solches bewegendes Agens mehr gibt, welches die Ursache der Auswanderung der Exsudation der Capillaren bilden könnte.

Warum die Flüssigkeit in solchen Fällen trotzdem in die Capillaren überfließt, das erläuterten Róth und Strauß auf richtige Weise, indem sie erwiesen haben, daß die lebende capilläre Scheidewand für Eiweißsubstanzen schwerer durchgängig ist als für Salze, und daß die Flüssigkeiten, wenn in ihrer molekulären Koncentration ein Unterschied besteht, sich durch die Membran in der Weise ausgleichen, daß die Strömung von der Flüssigkeit geringerer Koncentration zu der höherer Koncentration vor sich geht, ohne Rücksicht auf die partielle Zusammensetzung der Flüssigkeiten. Wenn aber die molekuläre Konzentration beider Lösungen eine gleiche ist, da wird die Strömung der Flüssigkeit in der Richtung erfolgen, wo diejenigen Muleculae im Überfluß sind, für welche die capilläre Wand im Vergleiche zu der andern schwerer durchgängig ist.

Solche Moleculae besitzt das Eiweiß des Blutes, für welche die capilläre Wand weniger durchgängig ist, als für das Eiweiß des Exsudats. Der Eiweißgehalt des Exsudats ist geringer als der des Blutserums. Senator hat erwiesen, daß die Exsudate trotz ihres hohen Eiweißgehaltes weniger Eiweiß enthalten, als das Blutserum, dessen

als das Blutserum, dessen Eiweißgehalt nach Hammarsten 8,5 % beträgt. Der Eiweißgehalt ist ja, wie Dreser gezeigt hat, von außerordentlich geringfügigem Einflusse auf die molekuläre Koncentration des Blutes, denn nach Ausfüllung der gesamten Eiweißmenge steigt der Gefrierpunkt des Blutes nur um 0,01° C. Trotzdem werden wir mit Róth annehmen, daß nach Herstellung des osmotischen Gleichgewichts durch osmotischen Wasserausgleich der höhere Eiweißgehalt des Blutes genügt, um einen dauernden Wasserstrom aus einem Exsudat nach den Blutcapillaren zu unterhalten und dadurch zu einer Resorption des Exsudats zu führen. Man könnte schließlich noch einwenden, daß vielleicht die in den Exsudaten vorhandenen Eiweißmoleküle geringere Größe hätten als die im Blute vorhandenen und dadurch diesen ein erheblicherer Einfluß auf den Gefrierpunkt zukomme als jenen. Demgegenüber muß darauf hingewiesen werden, daß, wie Senator schon mit größtem Nachdruck betont hat, die Eiweißkörper der Exsudate dieselben sind, wie die des Blutplasmas und daß Blum mit Hilfe seiner Bestimmung der Jodzahl der Eiweißkörper ebenfalls zu dem Schlusse gekommen ist, daß die in den Exsudaten befindlichen Eiweißmoleküle sich nicht von den im Blutserum vorhandenen unterscheiden.

Eiweißgehalt nach Hammarsten 8,5 % beträgt. Obzwar durch Dreser erwiesen wurde, daß der Eiweißgehalt des Blutes auf dessen molekulare Koncentration nur geringen Einfluß hat, denn nach Entfernung sämtlichen Eiweißes steigt der Gefrierpunkt um 0,01° C, müssen wir mit Róth doch annehmen, daß, nachdem durch Flüssigkeitsausgleichung osmotisches Gleichgewicht entstand, der größere Eiweißgehalt des Blutes den Grund dazu bietet, daß die Strömung von der Flüssigkeit zu den Capillaren vor sich gehe und auf diese Weise die Resorption des Exsudats zustande komme. Angeführt könnte werden, daß die Eiweißmoleküle der Exsudate nicht die gleiche Größe haben, wie diejenigen des Blutes und deswegen die ersteren nicht denselben Einfluß auf den Gefrierpunkt ausüben, als die Blutmoleküle. Das Gegenteil dieser Auffassung würde die Ansicht Senator's lehren, welcher betont, daß das Eiweiß des Exsudats und das des Blutserums dasselbe ist, zu welchem Resultat auch Blum mit Hilfe der Jodbestimmung gekommen ist.

Ich kann hiernach wohl füglich auf weitere Proben von der großen Ähnlichkeit der ungarischen Arbeit mit der meinigen verzichten, muß nur meinem Befremden darüber Ausdruck geben, daß die Herren die meiner Arbeit entnommenen Schlußfolgerungen als ihre eigenen bezeichnen. Abgesehen von den Versuchen über analoge Untersuchungen mit Peritonealexsudaten, bei welchen überdies nichts herausgekommen ist, sind sämtliche Behauptungen in allen ihren Teilen meiner Arbeit entnommen.

Der irreführende Versuch es so hinzustellen, als ob ich die Erkenntnis der Bedeutung des kryoskopischen Verhaltens der Pleura-

exsudate nur zu dem Zwecke der Erklärung gewisser diätetischer oder balneologischer therapeutischer Einwirkungen auf die Resorption gemacht hätte, ist hinfällig.

Ich habe bereits klar gezeigt, daß Exsudate, die eine geringere molekulare Koncentration besitzen, als das Blut, ohne weiteres resorbiert werden; ich habe weiterhin darauf hingewiesen, daß nur bei normaler Nierentätigkeit dieser Schluß gezogen werden darf. Ich habe ferner betont, daß wir da, wo die Probepunktion ein molekular höher koncentriertes Exsudat als das Blut ergibt, unbedingt punktieren müssen, da eine Spontanresorption nur dann zu erwarten ist, wenn keine Verwachsungen der Verdünnung des Exsudats auf die molekulare Blutkoncentration hinderlich sind. Und ich habe schließlich nur für die Fälle, die zeitweilige Erhöhung des osmotischen Blutdrucks auf den Druck der Exsudate als resorptionsbefördernde Mittel empfohlen, in welchen die Punktion nicht gelingt.

Ich habe übrigens seit Veröffentlichung meiner Arbeit die Untersuchungen fortgesetzt und werde die Ergebnisse in Kürze veröffentlichen.

Die Arbeit der Herren v. Kétly und v. Torday ist somit ein Referat meiner im April 1903 in der Therapie der Gegenwart veröffentlichten Arbeit.

XXXVII.

Erwiderung zu den obigen Bemerkungen Herrn Rothschild's.

Von

Dr. L. v. Kétly,

Universitätsadjunkt der II. internen Klinik in Budapest.

Auf Herrn Rothschild's Bemerkungen wollen wir nur in Kürze folgendes erwidern:

Die im ersten Abschnitte seiner Bemerkungen von seiner und unserer Arbeit zum Vergleiche gegenübergestellten Sätze enthalten durchwegs pathologische Erfahrungstatsachen, welche wir nicht nur in Herrn Rothschild's Arbeit, sondern in jedem Lehrbuche finden, und welche so einfach sind, daß es schwer wäre sie mit anderen Worten als die oben geschriebenen auszudrücken. Nachdem wir daher annehmen müssen, daß diese Sätze nicht Herrn Rothschild's Eigentum sind, liegt kein Grund vor wegen dieser Übereinstimmung beider Arbeiten von Plagium zu sprechen.

Daß wir nicht von selbständiger Idee ausgingen, sondern Herrn Rothschild's Arbeit benutzten, ist doch in unserer Arbeit ausdrücklich und unzweideutig ausgesprochen. Daß aber unsere Versuche aus seiner Arbeit glatt übernommen seien, können wir nicht zugeben. Aus unserer Klinik mit dem Namen ihres Direktors Hofrat Dr. Karl v. Kétly erschienen jährlich mehrere Arbeiten in den vornehmsten deutschen Blättern und sie werden gerne citiert; ich will hier nur die von uns beiden in diesem Archiv 1903, 77. Bd. erschienene Arbeit: „Inwiefern ist die Cytodiagnostik bei der Beurteilung der Brust- und Bauchhöhlenflüssigkeiten zu verwerten?" erwähnen. Übrigens kann sich Herr Rothschild die Mühe nehmen und sich persönlich die Krankengeschichten, welche im ungarischen Originalartikel [1]) in voller Zahl veröffentlicht sind, auf der Klinik vorlegen lassen. In der deutschen Übersetzung vor der Abhandlung, wurden die Krankengeschichten auf Verlangen der Redaktion verkürzt, und die deutsch veröffentlichten Krankengeschichten wurden vom Herrn Redakteur ausgewählt.

Daß wir in der Einleitung unserer Arbeit, welche er seiner Abhandlung gegenüberstellt und welche die Literatur des Themas behandelt, unter den vielen Namen den seinigen ausgelassen haben, geschah sicher nicht mit Willen. Der Ideengang dieses Teiles unserer Einleitung ist

1) Orvosi Hetilap 1903.

wohl eines Teiles Rothschild's Arbeit sehr ähnlich, was aber sehr natürlich scheint, wenn wir in unserer Arbeit weiter lesend folgendes treffen „aufgemuntert durch die erfolgreichen Untersuchungen Rothschild's, forschten wir danach . . .“

Wir wollten daher Herrn Rothschild's Untersuchungen an unserem Materiale nachprüfen, zu welchem Zwecke wir 15 Fälle in diesem Sinne untersuchten; die Selbständigkeit unserer Versuche zu bezweifeln hat Herr Rothschild kein Recht, und wenn er es auch weiterhin tut, so kann dies nur als Mißverständnis aufgefaßt werden. Herr Rothschild sagt weiter „. . . die Herren, die die meiner Arbeit entnommenen Schlußfolgerungen als ihre eigenen bezeichnen . . .“ Diese seine Bemerkung entspricht nicht den Tatsachen, denn wir haben ja, wie schon gezeigt, seine Untersuchungen nachgeprüft und haben mit unseren Untersuchungen dasselbe Resultat erreicht wie er, wir mußten daher, was übrigens für ihn nur schmeichelhaft sein kann, seine Schlußfolgerungen bestärken. Außerdem haben wir aber auch Neues gebracht von den Bauchflüssigkeiten, mit welchen er, wie er es eingesteht, sich nicht befaßte. Seine Bemerkung, daß wir mit diesen Versuchen kein positives Resultat erreichten, ist nicht richtig, weil doch in der Wissenschaft auch ein negatives Resultat ein Resultat ist, da diese Verhältnisse bisher noch niemand studiert hat. Wenn Herr Rothschild sich die Mühe genommen hätte, unsere Arbeit etwas aufmerksamer durchzulesen, so hätte er sehen müssen, daß bei den tuberkulösen Bauchexsudaten ja doch etwas Positives auch herausgekommen ist. Herr Rothschild hat, wie es scheint, seine Arbeit mit therapeutischem Zwecke gemacht, was auch der Titel zeigt: „Zur Nachbehandlung pleuritischer Exsudate.“ Es scheint Herrn Rothschild wehe zu tun, daß wir diesen seinen Schlußfolgerungen nicht beistimmen, sondern zur therapeutischen Verfahrung dieses Leidens nur die einfache Punktion anraten.

Ich war zwar bemüht, hiermit die ziemlich breitgefaßten Angriffe Herrn Rothschild's in Kürze zu beantworten, ich hoffe dennoch, daß dies keinen Grund geben wird, daß er diese Erwiderung als einfaches Referat seiner „Bemerkungen“ erklären wird, wie er es unserer Arbeit in den letzten Satz seines Angriffes zumutet. Diese Behauptung klingt um so eigentümlicher, da doch unsere Arbeit umfangreicher ist als seine, und sein Name doch in unserer Einleitung erwähnt und in dem Literaturverzeichnisse unter Nr. 8 eingereiht ist; was wir nicht getan hätten, wenn wir seine Ideen als die unserigen kundgeben wollten.

Herrn Rothschild erklären wir nochmals feierlich, daß wir zum Ausgangspunkt unserer Arbeit seine Abhandlung benützten.

Mit dieser Diskussion ist die Angelegenheit für die Redaktion des Archivs erledigt.

XXXVIII.

Besprechungen.

1.

Schwalbe, Julius, Prof. Dr. (Berlin), Grundriß der praktischen Medizin mit Einschluß der Gynäkologie (bearbeitet von Dr. A. Czempin) und der Haut- und Geschlechtskrankheiten (bearbeitet von Dr. M. Joseph). Dritte vermehrte Auflage. Stuttgart, Verlag von Ferdinand Enke. 1904.

Das Buch ist für Studierende und Ärzte bearbeitet und mit 65 in den Text gedruckten Abbildungen versehen, welche da trefflich einspringen, wo es sich darum handelt, Dinge, welche sich schlecht beschreiben lassen, mühelos dem Verständnis rasch zu erschließen. Wenn ein solches Buch wie das Schwalbe'sche zum dritten Male aufgelegt wird, so hat es seine Feuerprobe bestanden und verdient einige Worte in diesem den Interessen der medizinischen Wissenschaft und der Praxis gewidmeten Archive. Das Schwalbe'sche Buch ist frei von aller Phrase, es ist überaus inhaltreich und der Stoff ist geschickt und übersichtlich angeordnet. Das Buch bewährt sich als Nachschlagebuch für den angehenden Arzt beim klinischen Unterricht und beim Selbststudium. Für den Arzt aber ist das Buch ein zuverlässiger bündiger Führer. Es ist von einem Manne geschrieben und wiederholt gründlich durchgearbeitet, welcher aus eigener Erfahrung und durch fleissiges Studium weiß, was seinen Fachgenossen not tut. Deshalb ist einer verständigen Bearbeitung der Therapie auch ein breiter Raum gewidmet. Die Beigabe der wichtigen Kapitel über die Haut- und Geschlechts- sowie über die Frauenkrankheiten von fachmännischer Seite wird jeder mit Freude begrüßen. Daß ein bei Herrn Enke erschienenes Buch an Zweckmäßigkeit und Gediegenheit der Ausstattung nichts zu wünschen läßt, wird keinen überraschen, welcher den guten Geschmack und den praktischen Sinn dieses Verlegers kennt.

W. Ebstein (Göttingen).

2.

J. Arneth, Die neutrophilen weißen Blutkörperchen bei Infektionskrankheiten. G. Fischer, Jena 1904.

Verfasser hat es unternommen, das morphologische Verhalten der verschiedenen Leukocytengattungen bei den Infektionskrankheiten im einzelnen zu verfolgen. Er teilt seine Resultate an den neutrophilen (polymorphkernigen) Leukocyten mit. Die Methodik, die ihm eine Analyse

der neutrophilen Zellen gestattet, beruht neben der Bestimmung ihrer Größenverhältnisse (Messung an Ausstrichtrockenpräparaten) hauptsächlich auf Differenzierung derselben nach der Konfiguration ihrer Kerne. Auf diesem Wege kommt A. zu einer Einteilung in 5 Klassen von der einfachsten (ursprünglichsten) Kernform bis zur fortgeschrittenen Fragmentation.

Gegenüber einem so gewonnenem beim Gesunden konstanten „neutrophilem Blutbild“ findet A. bei den meisten Infektionskrankheiten eine Verschiebung dieses Blutbildes in dem Sinne, daß die einfacheren, jugendlichen Kernformen vorwiegen, während die stark fragmentierten fast verschwinden. Diese Änderung hat nichts mit der Schwere der Infektionskrankheit zu tun und ist ganz unabhängig von der absoluten Leukocytenmenge des Blutes. Bei Hyper-, Normo-, Hypoleukocytose sind demnach je 2 Unterabteilungen zu unterscheiden gemäß Erhaltung oder Störung des neutrophilen Blutbildes, Isohyper(leuko)cytose, Anisohyper(leuko)cytose etc. Die Anschauungen von positiver und negativer Chemotaxis sieht A. als unvereinbar mit seinen Befunden an. Die vermehrte Vernichtung der älteren Leukocytenformen wird im Sinne Metschnikoff's als Abwehrmaßregel des Organismus gegenüber der Infektion gedeutet; aus ihren Zerfallsprodukten bilden sich die Schutzstoffe. Sick (Tübingen).

Berichtigungen.

Zur Arbeit von Klieneberger u. Oxenius, Über Urine und Urinsedimente bei normalen Personen, bei rheumatischen Erkrankungen und nach der Einwirkung von Salicylpräparaten im **80. Band 3./4. Heft.**

Es muß heißen:

S. 232: granul. Zylinder . . .

Zusammen im ganzen	%
19 ×	20,43

S. 235:

4 Weiber

im ganzen	%
4 ×	= 100
2 ×	= 50
1 ×	= 25
1 ×	= 25
1 ×	= 25
1 ×	= 25
1 ×	= 25

Dr. Klieneberger.

In demselben Heft Seite 404 Zeile 3 von unten in der Besprechung Nr. 2 ist zu lesen statt „Hocküles“ — „Herkules“.

Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdr.), Naumburg a. S.

Fig. 1.

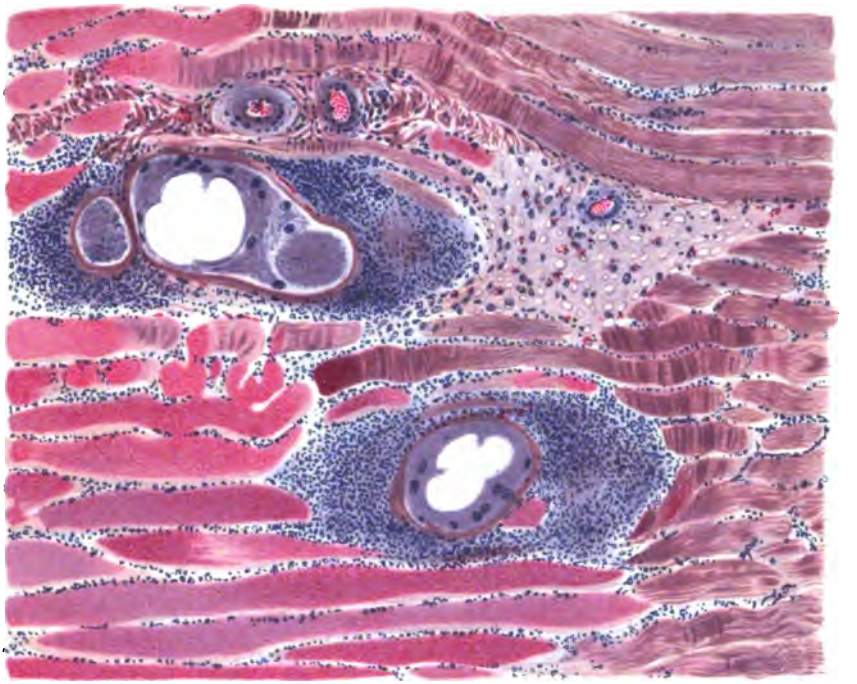
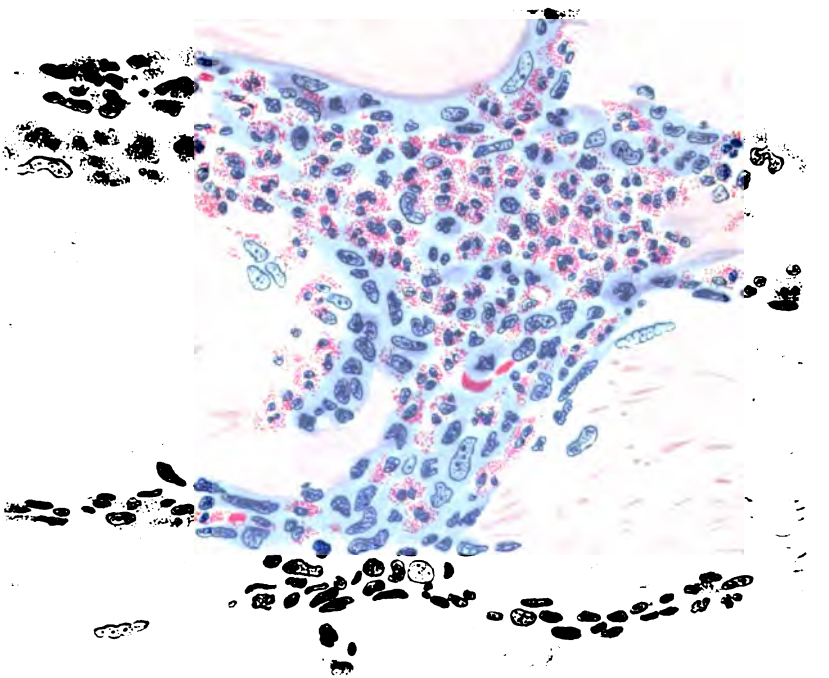


Fig. 2.



Schleip.

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

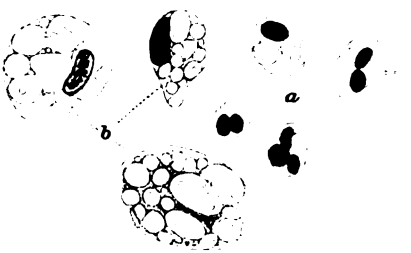


Fig. 4.

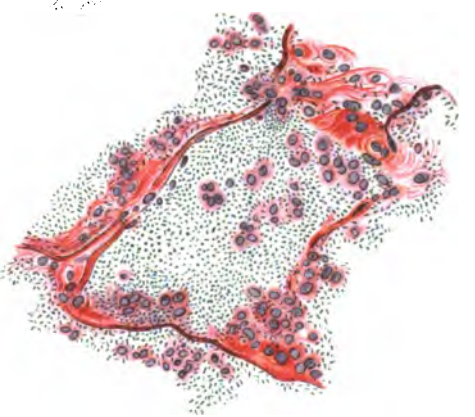
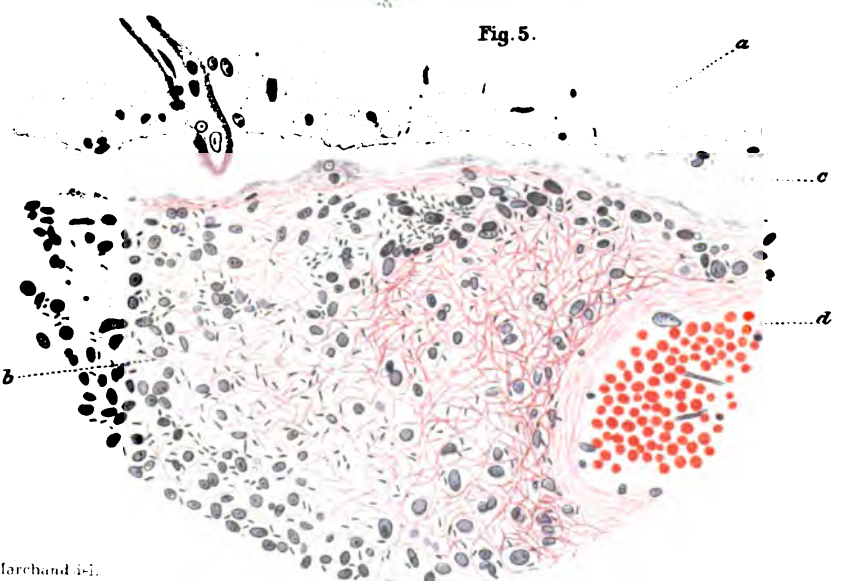


Fig. 5.



Marchand del.
E. Geisberg del.
Kokawa.

Lith. Anst. Julius Klinkhardt Leipzig

Verlag v. F. C. W. Vogel

Fig.1.

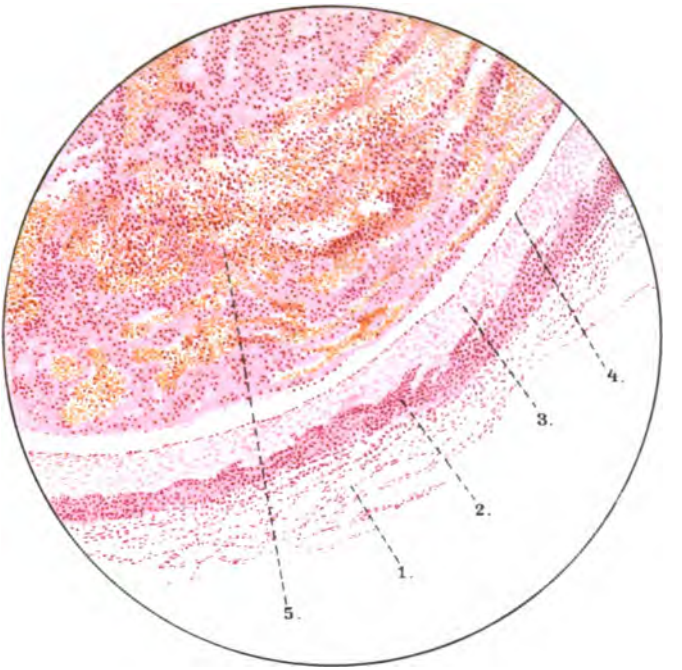
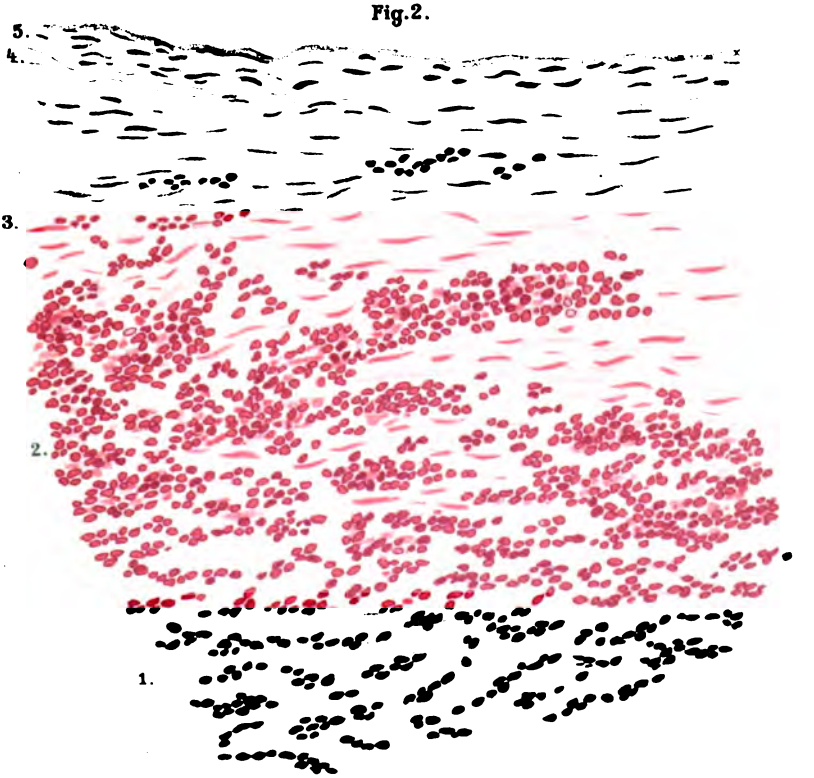


Fig.2.



Lith. Anst. Julius Klinkhardt, L.

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig

Fig. 1.

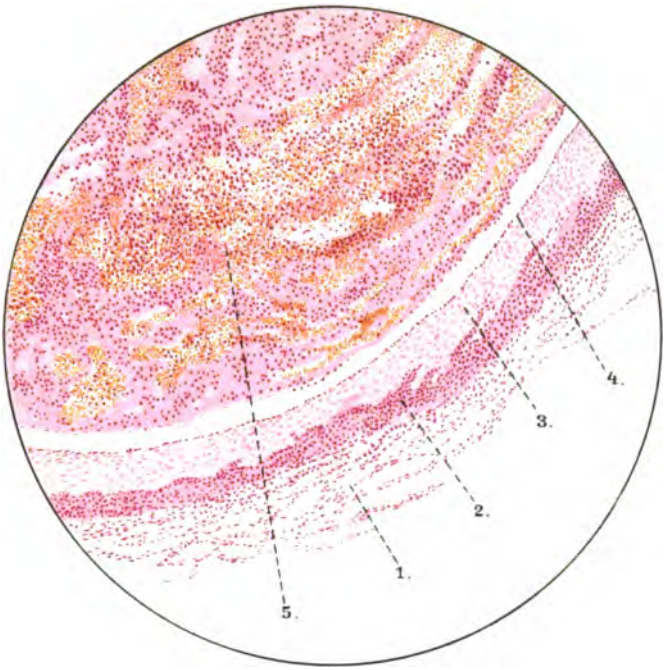
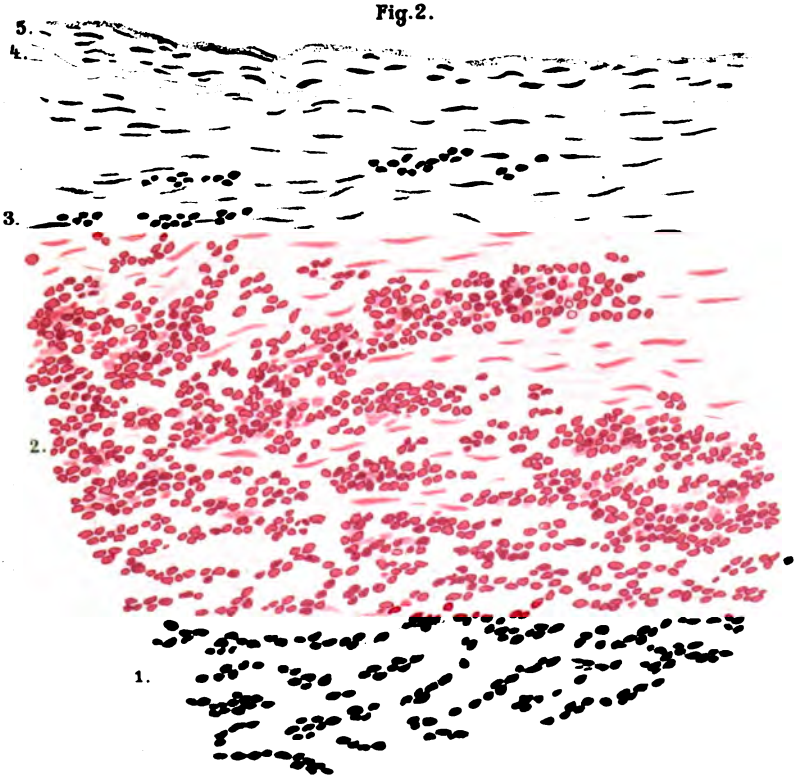
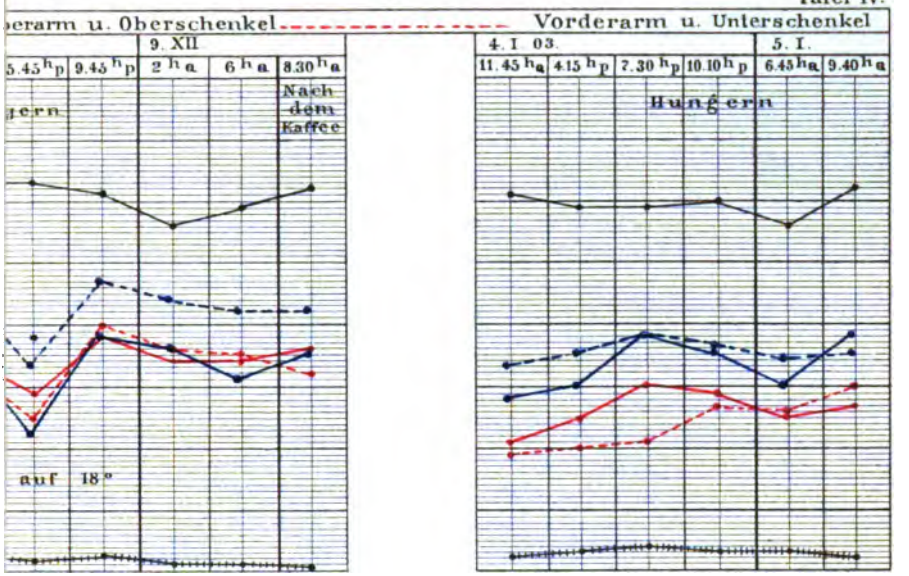


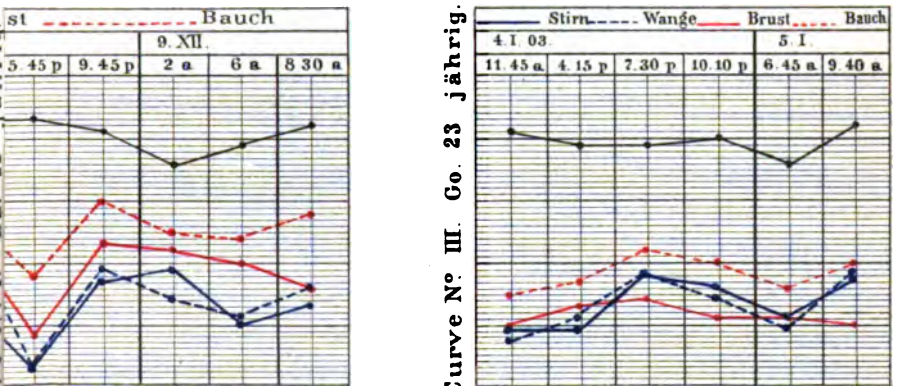
Fig. 2.



Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig.

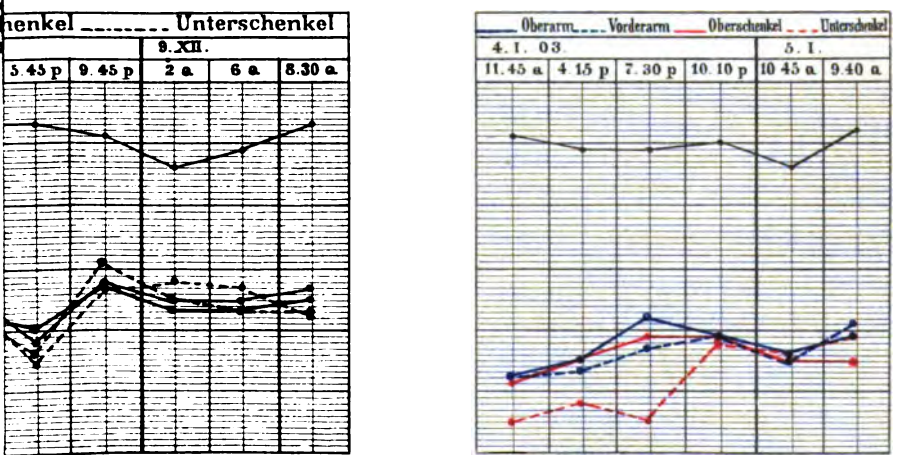
Lith. Anst. Julius Klinkhardt, Leipzig





Curve N° I. Ba. 22 jährig.

Curve N° III. Go. 23 jährig.



Lith. Anst. von Oscar Fürstenau, Leipzig.

DATE DUE SLIP

UNIVERSITY OF CALIFORNIA MEDICAL SCHOOL LIBRARY

THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE STAMPED BELOW

7 DAY

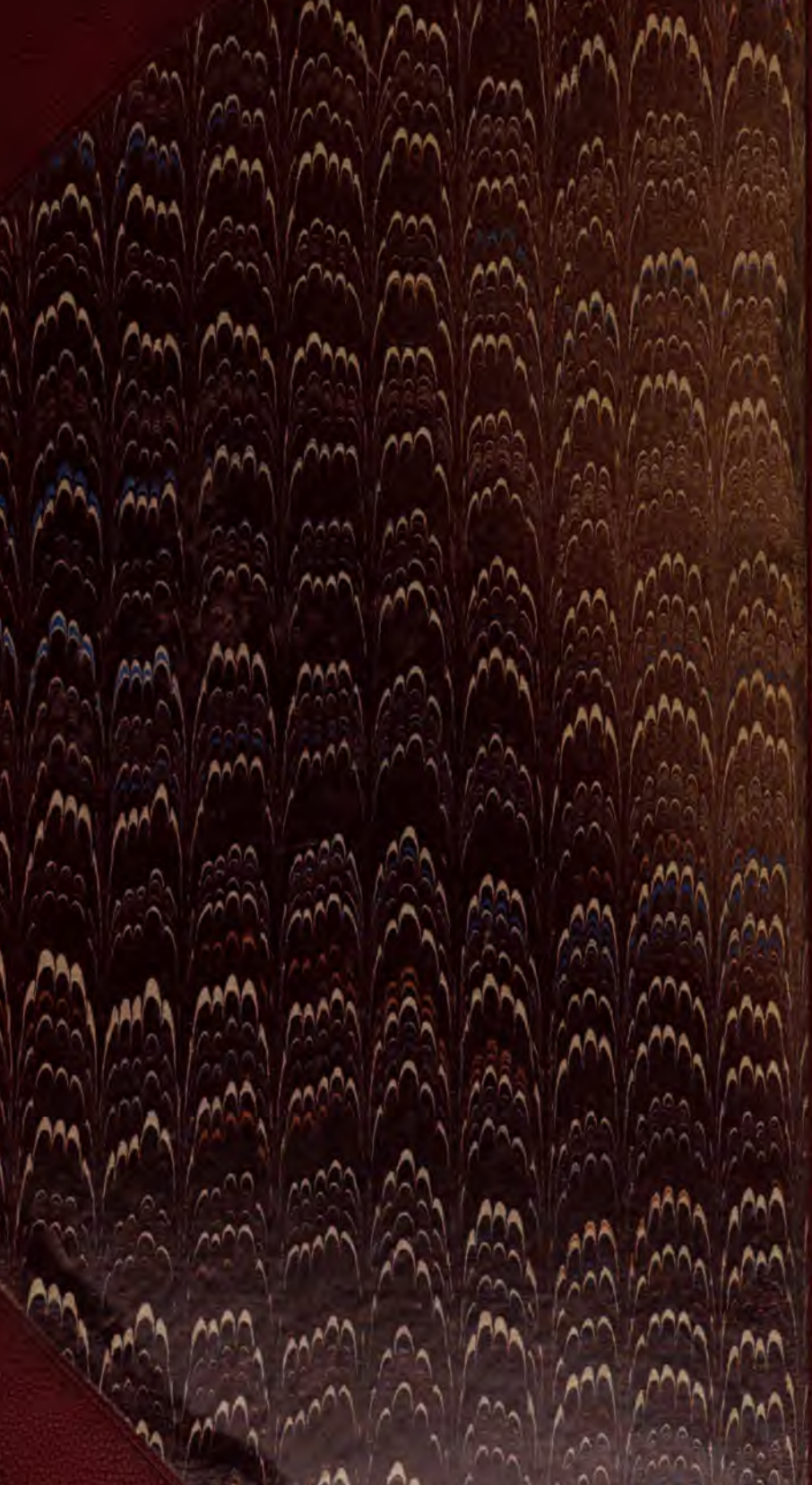
JUN 23 1960

RETURNED

JUN 24 1960

2m-8,'21

v.80 Deutsches Archiv für klinische Medizin. 1904 8948

8948

Library of the
University of California Medical School and Hospitals